

THESIS

WÜRZBURG

1965

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl

ÜBER DIE ENZYME, DIE METABOLITEN UND DAS
PHYSIKALISCH-CHEMISCHE MILIEU IN HAUTBLASEN

Inaugural - Dissertation

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helmut Beyer
aus Wigstadt

Würzburg 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0079

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl

ÜBER DIE ENZYME, DIE METABOLITEN UND DAS
PHYSIKALISCH-CHEMISCHE MILIEU IN HAUTBLASEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helmut Beyer
aus Wigstadt

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr.med. G. Klingmüller

Korreferent: Professor Dr.med. H. Röckl

Tag der Promotion: 23. 6. 66

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. 1. Einleitung	1
2. Über die verschiedenen Blasenbildungen	2
a) Die Spaltblase	2
b) Die akantholytische Blase	3
c) Die proteolytische Blase	5
d) Die Bedeutung weiterer Fermente	12
e) Die Cantharidinwirkung	15
3. Kenntnisse von pH und anderen physikalisch- chemischen Werten in den Hautblasen	19
B. Eigene Untersuchungen	24
1. Methodik	24
2. Erläuterung der Begriffe	27
3. Meßergebnisse	29
C. Besprechung der Ergebnisse	44
D. Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	I-XII

A. 1. EINLEITUNG

Die modernen biochemischen Forschungen über die enzymatischen Vorgänge, insbesondere die histochemischen Untersuchungen und Befunde, verlangen eine eingehende Berücksichtigung der gleichzeitig ablaufenden Veränderungen im physikalisch-chemischen Milieu.

Ältere technische Apparaturen reichen hierzu nicht immer aus, zumal dazu für diese zu große Mengen des zu prüfenden Ausgangsmaterials benötigt werden und damit eventuell eine weitere Änderung der Vorgänge hervorgerufen oder der Prozeß unterbrochen wird. In dieser Situation war es zweckmäßig, mittels einer neueren Mikroapparatur unter weitgehender Schonung der Vorgänge, also z. B. nach Entnahme nur geringster Flüssigkeitsmengen die teils schon früher angestellten Untersuchungen neu zu prüfen.

In dieser vorliegenden Arbeit wurde versucht, einen Einblick in den Säure-Basen-Haushalt von Flüssigkeiten künstlicher und spontaner Hautblasen zu erhalten. Dazu wurden deren pH-Werte, der Kohlendioxidpartialdruck, das Standardbicarbonat, sowie die Pufferbase und der Basenüberschuß mit dem Astrup-Mikroapparat untersucht und anhand der Nomogramme von ANDERSEN und ENGEL (4) ausgewertet. Gleichzeitig wurde mittels Papierelektrophorese die Eiweißzusammensetzung der Blasenflüssigkeit bestimmt. Die künstlichen Blasen wurden mit dem "Cantharoplast", das 0,2 %-iges Cantharidin enthält, bei gesunden Versuchspersonen und bei an verschiedenen Dermatosen erkrankten Patienten erzeugt.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden mit den normalen Serumwerten verglichen, um festzustellen, ob sich hierbei größere Unterschiede erkennen lassen.

2. Über die verschiedenen Blasenbildungen

Je nach ihrer Lokalisation in der menschlichen Haut lassen sich im wesentlichen drei verschiedene Blasentypen unterscheiden:

1. Die subcorneale Blase
2. Die intraepidermale Blase
3. Die subepidermale Blase (92)

Wächst eine Blase oder ein Bläschen weiter, so werden auch andere Hautschichten ergriffen (92).

Bei der Blasengenese selbst gibt es zwei Arten, nämlich die durch Spaltbildung und die durch Akantholyse entstandene Blase.

a) Die Spaltblase

Bei ihr ist hauptsächlich der Zusammenhang zwischen den Epithellagen untereinander oder zwischen Epidermis und Cutis verloren gegangen und primär sind keine schweren degenerativen Veränderungen an den Epithelzellen zu finden. Am häufigsten tritt sie als sogenannte subepidermale Spaltblase auf. Sie findet sich z. B. beim M. Duhring-Brocq, zum Teil auch bei der Epidermolysis bullosa, läßt sich künstlich durch vorsichtiges Erhitzen, Monojodacetat, N-Lost, durch Salzlösungen im neutralen pH-Bereich, wobei die Wirksamkeit der Salze ihrer Stellung in der Hofmeisterschen Reihe der An- und Kationen entspricht (78), erzeugen. Allerdings führen die Salze nicht immer zu einer Ablösung der Epidermis von ihrer Unterlage (78). Es könnte also für die Spaltblasenbildung eine Störung im Bindegewebe am Übergang zwischen Epidermis und Cutis gesucht werden. Die intraepidermale Spaltblase läßt sich so jedoch nicht erklären (84). Es mag wohl einmal die Epidermis in erster Linie geschädigt werden, das andere Mal die Cutis besonders getroffen sein (84).

b) Die akantholytische Blase

Unter Akantholyse, deren Begriff von AUSSPITZ geprägt wurde (84), versteht man heute ein Loslösen epidermaler Zellen - speziell in der Stachelzellschicht - aus ihrem Gewebs- und Zellverband, wobei diese Akantholysezellen, als Zeichen einer Degeneration, rund und vergrößert sind und runde, geschwollene, hyperchromatische Zellkerne und eine perinukleäre Aufhellung des Cytoplasmas bzw. dichtes, stark basophiles Plasma am Zellrand haben (92).

Die Akantholyse ist zwar charakteristisch für den Pemphigus vulgaris, aber man findet sie unter anderem auch bei einem M. Darier, benignem familiären Pemphigus, bei Carcinomen und selbst bei banalen Pyodermien (40, 84). Im Gegensatz zu vielen Substanzen, die in vitro eine Akantholyse bewirken, läßt sich in vivo diese neben milden thermischen Reizen und Papain, nur mit Cantharidin herbeiführen (8, 20, 21a, 40, 60, 90).

MIESCHER (60) stellte schon wenige Stunden nach Auflage des Cantharidinpflasters einen Abbau des interzellulären Zusammenhaltes fest. Dadurch kommt es zu Hohlräumen im Str. Malpighii, die Zellen sind abgerundet, aber die Kerne sind noch relativ gut färbbar. Acht Stunden nach Abnahme des Pflasters hat sich der Prozeß stark ausgedehnt. Es sind jetzt am Rande mehrere zur Oberfläche parallel laufende Hohlräume vorhanden, die sich gegen die Mitte hin vergrößern und hier teilweise direkt an den Papillarkörper grenzen. Die Zellen, deren Kerne noch gut anfärbbar sind, deren Kernbild aber etwas verwischt ist, umgeben diese Spalträume oder befinden sich in Gruppen oder auch einzeln im Blaseninnern. Überall sind die Interzellularbrücken entweder schlecht oder gar nicht mehr darstellbar. Die Blasendecke größter Blasen zeigt ebenfalls Spaltenbildung, und bei solchen Blasen findet man auch im Blaseninhalt Leukozyten und nekrotisches Protoplasma; während sonst die Entzündungserscheinungen in der Cutis gering sind. Auch STOUGHTON und BAGATELL (88) fanden bei der in vitro ausgelösten Akantholyse mit Cantharidin anfänglich eine zarte Trennung

der Interzellularbrücken und Abtrennung der Epidermiszellen, später wurde das Cytoplasma weniger anfärbbar und mehr granuliert.

Morphologisch entspricht also die Cantharidinakantholyse der des *Pemphigus vulgaris* (62, 90).

Elektronenoptisch konnten WILGRAM, CAULFIELD und LEVER (112) nachweisen, daß es beim *Pemphigus vulg.*, wie auch beim *Pemphigus familiaris benignus* und M. Darier zunächst zu einer Kondensation der Tonofibrillen und deren Abtrennung und Retraktion von den Desmosomen kommt, die schließlich verloren gehen. Die Strukturen des Coriums und der Basalmembran zeigen im Frühstadium keine Veränderungen. Auch die Basalzellen haften mit wenigen Ausnahmen auf der Basalmembran, haben jedoch die Verbindung untereinander und mit den Stachelzellen verloren. ORBANEJA und ROBLEDO (62) schlossen daraus, daß auch unter der Cantharidinwirkung die Veränderungen zuerst im filamentösen Bereich beginnen, daß also das Cantharidin auf die filamentösen Elemente und ihre Bindungen einwirkt, "seien diese nun von der S-S Art oder wasserstoffhaltig".

Unter dem Gesichtspunkt, daß die Disulfidbrücken und Wasserstoffbindungen die Tonofibrillen aufrechterhalten, versuchten STOUGHTON und NOWAK (89) *in vitro* eine Akantholyse zu erzeugen. Es gelang ihnen in Temperaturabhängigkeit, mit SH-Gruppen enthaltenden Substanzen, extremen pH-Werten, sowie anderen Versuchsanordnungen eine Ablösung der Epidermis von der Cutis, sowie Verlust der Tonofibrillen, Interzellularbrücken und Trennung der epidermalen Zellen voneinander herbeizuführen. Da sie diese durch vorherige Gabe von SH-Gruppen bindenden Substanzen verhindern konnten, machten sie die SH-abhängigen Kathepsine für die Erscheinungen verantwortlich. Die ersten Stufen der Blasenbildung könnten also in einer S-S Spaltung und/oder Cytolyse bestehen. STOUGHTON (87) betont aber, daß es bisher noch nicht gelungen ist *in vivo* Substanzen nachzuweisen, die die S-S Brücken oder die Wasserstoffbindungen sprengen können. Ähnliche Ansichten

vertreten auch WEAKLEY und EINBINDER (106), die diese Ergebnisse dahingehend interpretieren, daß es durch TPN-Mangel zu Störungen im Zitronensäurezyklus kam.

c) Die proteolytische Blase

Es lag nun nahe, für die sich abspielenden Degenerationsprozesse proteolytische Fermente verantwortlich zu machen (14, 20, 40, 41, 78, 87, 89, 111 u. v. a.). Dabei wird angenommen, daß funktionelle Störungen oder der Tod von Zellen in der Epidermis und/oder Cutis zu einer Freisetzung proteolytischer Enzyme führen. Diese können bei der Freisetzung bereits aktiv sein, oder ihre Aktivierung tritt erst nach der Liberation ein, oder, was ROTHMAN (78) und viele andere betonen, die Aktivierung könnte durch die Inhibition der spezifischen Antiproteasen erfolgen. Die Wirkung dieser Enzyme am Hauteiweiß (Interzellulärbrücken und Basalmembran) führt einerseits zu dessen Aufspaltung und damit zu einer Hohlraumbildung in der Haut, andererseits zu einem Polypeptidgemisch, das kolloidosmotisch und leukotaktisch wirkt und gleichzeitig zusammen mit den Endprodukten, wie Histamin, die Kapillarpermeabilität steigert (vgl. BURBACH (20)). Diese Hypothese stützt sich auf verschiedene Befunde.

Die 1917 in der Haut nachgewiesenen Proteasen sind inzwischen näher identifiziert worden. Prinzipiell lassen sich auch in der Haut die proteolytischen Enzyme in Endo- und Exopeptidasen unterteilen.

Zu den Endopeptidasen der menschlichen Haut gehören:

Die Dermoprotease, die BELOFF und PETERS (11) zuerst isolierten. Sie ist vornehmlich in der Epidermis lokalisiert (79, 111), ihr pH-Optimum liegt bei 7,5 und ihre Aktivität, die normalerweise rasch ansteigt, sich aber nach einigen Stunden erschöpft (45), wird durch Hitze völlig, durch längere Kälteeinwirkung fast völlig zerstört und läßt sich durch Serum zu 50 % hemmen (111).

Die saure Dermoprotease, die STÜTTGEN und Mitarb. (94) nachwiesen, ist zwischen pH 5,6 und 6,2 wirksam und gleichermaßen in Epidermis und Cutis, nach KLASCHKA (45) fast ausschließlich in der Epidermis, zu finden. Ihre Aktivität steigt langsam an (45) und wird durch Serum etwas gehemmt; sie kann aber auch durch Serum aktiviert werden, wobei die γ -Globuline als Katalysatoren zu wirken scheinen (96).

Schließlich fand KLASCHKA (45) in Epidermis- und Cutisextrakten ein Kathepsin, das bei pH 3,5 - 4,5 wirksam ist. Kathepsine sind meist intrazellulär gelegen und sind im Organismus weit verbreitet. Sie bestimmen im normalen Zelleben, im Zusammenspiel mit den Antiproteasen, über Ausmaß von Autolyse und Proteinumsetzung (92) und sind deshalb im Zusammenhang mit der Blasenbildung besonders interessant.

Die Exopeptidasen der menschlichen Haut:

Nachdem BELOFF und PETERS (11) und ZAMECNIK (115) beim Hund eine Peptidase gefunden hatten, entdeckte FRUTON (30) in der menschlichen Haut eine sogenannte Dermopeptidase, die das Substrat L-Leucin- γ -glylylglyzin spaltet. Ihr pH-Optimum liegt bei 7,8.

Dem gleichen Autor gelang auch die Darstellung der weitverbreiteten Leucinaminopeptidase, die Manganionen oder Cystein zur Aktivierung benötigt und deren pH-Optimum im Alkalischen liegt, sowie einer Prolidase, die ebenfalls im alkalischen Milieu wirksam ist.

BRAUN-FALCO (14) beschrieb ebenfalls eine Leucinaminopeptidase, die ihr Wirkungsoptimum zwischen pH 7,4 und 7,8 hat (18a).

Und PASCHOUD et al. (63) entdeckten drei verschiedene Dipeptidasen und eine nicht einheitliche Tripeptidase, die ihr pH-Optimum zwischen 7,4 und 9,5 hatten.

Allgemein läßt sich sagen, daß die Aminopeptidasen nicht sehr streng spezifisch sind und von ihnen zahlreiche, verschiedene Peptidasen gespalten werden (85).

Den durch dieses Zusammenwirken von Endo- und Exopeptidasen anfallenden Aminosäuren stehen folgende Wege offen (44):

1. Die Umwandlung der Seitengruppen unter der Erhaltung der α -Aminocarbonsäuregruppierung.
2. Die Decarboxylierung unter Mitwirkung des Pyridoxalphosphates zu primären Aminen und CO_2 , wobei dann natürlich auch pharmakodynamisch wirksame Stoffe entstehen können, wie z.B. das Histamin aus dem L-Histidin oder das Serotonin aus dem 5-Hydroxytryptophan.
3. Die Transaminierung durch die Fermente GOT und GBT. Von diesen Fermenten konnte WEBER (108a) die GOT indirekt in der Epidermis nachweisen, während bei der GBT WEBER und THEISEN (109a) zweifeln, ob sie in der Epidermis vorhanden ist.
4. Die oxydative Desaminierung zu einer α -Ketosäure und Ammoniak durch das Ferment Aminosäureoxydase, das BORGHI (13), SHELLEY und Mitarb. (82) u.v.a. in Epidermis und Hautanhangsgebilden nachweisen konnten. Das anfallende Ammoniak erscheint unter der Mitwirkung der Arginase und ATP-Verbrauch über Zwischenstufen als Harnstoff. Das Ferment Arginase (pH-Optimum bei 9,9) wurde von verschiedenen Autoren in der Epidermis nachgewiesen.

Ein Teil dieser proteolytischen Fermente ließ sich in Hautblasen nachweisen, wobei ihre Aktivität meist über der des Serums lag. Damit ist zwar ein Hinweis gegeben, daß diese Enzyme aus der Epidermis stammen, aber es wäre auch zu erwägen, ob nicht ein Teil dieser aktiven Fermente aus den weißen Blut- und den Bindegewebszellen stammt (18b, 39, 95) oder aus dem Blutplasma kommt und mit diesem in den Blasen-hohlraum übergetreten ist und dort aktiviert wurde (39).

Tabellarische Übersicht über proteolytische Fermente in der Haut-
blasenflüssigkeit (zum Teil nach STÜTTGEN (92))

Autor	Ferment	Blasenart	Aktivität
ZAMECNIK (115)	hautspez. Peptidase	Brandblasen	++
STÜTTGEN und	Tripeptidasen	spontane und	++
WÜST (95)	Dipeptidasen	künstl. Blasen (Cantharidin)	++
BRAUN-FALCO u. SALFELD (18a, 18b)	Leucinaminopepti- dase	Cantharidinblasen bei gesunden Ver- suchspersonen u. Pat. mit versch. Dermatosen Pemphigusblasen" spongiot. Blasen" Monojodacetatbla- sen bei gesunden Versuchspersonen (Entzündungszellen) subepidermale Blasen (Erythema exsud. multif.)	+ + + + ++ ++
ROBERT und STREHLER (73)	Diaminooxydase	Cantharidinblasen Verbrennungsblasen Blasen bei Derma- titiden	+ + +
	nicht nachgewiesen in:	Pemphigusblasen Duhring-Blasen Yperitblasen troph. Blasen	
STÜTTGEN und ZULIMAN (97)	Arginase		

+ = Aktivität liegt unter der des Blutserums

" = starke Aktivität bei beginnender Blasenbildung (15)

Von den Transaminasen konnte WEBER (108a) die GOT in der Blasenflüssigkeit von Cantharidin- und Spontanblasen nachweisen. Die Werte waren stets höher als in den vergleichbaren Blutseren. Dagegen zeigte der Vergleich der Enzymaktivitäten der GBT zwischen den Blasenflüssigkeiten von Cantharidin- und Spontanblasen und den entsprechenden Blutseren so geringe Unterschiede, daß bezweifelt wird, ob die GBT der Blasenflüssigkeit aus den Epidermiszellen selbst kommt (109a). ADAM und KORTING (1) konnten in der Cantharidinblasenflüssigkeit eine größere Anzahl freier Aminosäuren nachweisen, die qualitativ denen des Blutserums glichen.

Histamin konnte, außer in Brandblasenflüssigkeit (79), bisher nicht nachgewiesen werden, was nicht ausschließt, daß es temporär wirksam war (84) und durch eine Histaminase abgebaut worden ist (79).

Im Zusammenhang mit der Blasenbildung, insbesondere mit derjenigen der subepidermalen, wird auch die Hyaluronidase diskutiert. Die Ergebnisse sind widersprechend. Einzelne Autoren (68) konnten das Enzym in der Blasenflüssigkeit nachweisen, was anderen (28, 35, 42) nur in geringem Ausmaß oder gar nicht gelang. BRAUN-FALCO (16) sah bei einem "Pemphigus mit subepidermaler Blasenbildung" durch proteolytische Vorgänge erhebliche Veränderungen an der Basalmembran und der mesenchymalen Grundsubstanz, und konnte zusammen mit GMEINER (17) bei experimentellen Hautblasen durch Hyaluronidase den Blasenschub vergrößern, ähnlich wie BARTELSHEIMER (9) nach Abnahme der Blasendecke einer Cantharidinblase durch Hyaluronidase eine größere Flüssigkeitsmenge absaugen konnte. Aber mit Hyaluronidase selbst ließen sich keine Blasen erzeugen (19). HERRMANN und SCHULZ (39) fanden in der Blasenflüssigkeit von Cantharidin- und anderen künstlichen und spontanen Blasen ein neuramidaseartiges Ferment, das die Basalmembran vielleicht in der Funktion stören könnte. Aber RAJKA (70) meint, daß die Rolle eines mucolytischen Enzyms in der Erzeugung subepidermaler und anderer Blasen

unbewiesen ist, allerdings dürfte es vielleicht als Diffusionsfaktor beim Auffüllen der Blase beteiligt sein.

Entsprechend der Aktivität proteolytischer Fermente im Blaseninhalt konnten HERZBERG und ROHDE (41) mit dem Inhalt fast aller spontanen Blasen verschiedener Genese, mit intra- und subepidermaler Lokalisation, sowie Cantharidinblasen in vitro eine Proteolyse erzielen. Irgendwelche generellen Unterschiede fanden sie nicht; nur schien die proteolytische Aktivität bei einer bullösen Dermatitis, beim Pemphigus vulg., beim sog. Alterspemphigoid, sowie bei Blasen auf virusbedingten, generalisierten Exanthemen größer zu sein als bei den anderen mit Blasenbildung einhergehenden Hautleiden und Cantharidinblasen.

Auch NICOLAU und BADANOIU (61) stellten eine proteolytische Aktivität in der Blasenflüssigkeit spontaner, intra- und subepidermaler Blasen fest, außer in den Blasen einer congenitalen, dystroph. Epidermolysis. Allgemein sei die proteolytische Aktivität aber im Serum höher gewesen. Über Fermentaktivitäten im Blaseninhalt berichten auch HERRMANN und SCHULZ (39), sowie DOUGHERTY, CORMIA und UNRAU (24).

Diese proteolytische Aktivität scheint allerdings auch in das Blut überzutreten, da schon BELOFF und PETERS (11) bei Verbrennungen nur bei lebenden Tieren eine Abnahme derselben feststellten, nicht dagegen bei Hautexcisaten und toten Tieren. BELOFF (10) entdeckte auch im Serum einen Faktor, der diese hemmt. DOUGHERTY et al. (24) fanden bei Patienten mit Pemphigus vulg. die proteolytische Aktivität im Serum immer erhöht, wobei die Höhe der Aktivität vom Ausmaß der Hautläsion abhing. Und auch NICOLAU und BADANOIU (61) sahen bei Pemphiguspatienten, zum Teil auch bei Patienten mit einem M. Duhring - Brocq eine Erhöhung der proteolytischen Aktivität im Serum.

Die Ansicht, daß proteolytische Enzyme bei der Blasenbildung entscheidend beteiligt sind, wird auch durch weitere Versuche gestützt: So erzielte BURBACH (19) mit Trypsinlösungen, wobei kristallines Trypsin besser wirkte (vgl. FAN (26)), in vitro eine Trennung zwischen Epidermis und Cutis, sowie der Epidermiszellen untereinander, mit einer Abrundung der Stachelzellen. War dagegen die Haut sicher abgetötet, bekam die Epidermis lediglich eine undeutliche Struktur bzw. kam es zu einer Auflösung einzelner Zellen. In vivo verursachte die Trypsinlösung eine subepidermale Blase. Ähnlich konnten auch DOUGHERTY und Mitarb. (24) mit Trypsin hämorrhagische Blasen erzeugen, auch bei Pemphiguspatienten, bei denen die Blasenschwelle aber niedriger lag. Die gleichen Autoren (23) fanden nach i.c. Injektionen von kristallinem Trypsin, Fibrinolysin (Plasmaprotease) eine Verschlimmerung der Erscheinungen bei Dermatitis, Urticaria, Pemphigus vulg. usw. und lösten mit i.c. Injektionen von Dermo- proteasen und proteolytischen Enzymen fast regelmäßig Juckreiz bzw. urticarielle Reaktionen aus.

Bei der Trypsinverdauung von Corium treten Stoffe auf, die die Kapillarpermeabilität steigern und leukotaktisch wirken (20). Ähnliche Substanzen fand auch BURBACH (20) bei Hautautolysaten, und in der Blasenflüssigkeit von einem Parapemphigus und Herpes gestationis. COLLUMBINE und RYDON (22) entdeckten bei in vitro Versuchen, daß bei der Einwirkung von Dermoprotease auf Blutfibrin Stoffe auftreten, die leukotaktisch wirken, und es scheint, daß Spaltprodukte mit einer Kettenlänge von 8 - 14 C-Atomen regelmäßig eine Entzündung erzeugen (111).

STOUGHTON (86) sah bei einer Brandblase, daß die Infiltration um die Blutgefäße zeitlich und der Lokalisation nach im Zusammenhang mit der Akantholyse in der Epidermis stand, was ihn ebenfalls zu der Annahme veranlaßte, daß bei der Akantholyse Substanzen auftreten, die wie Leukotaxine wirken. Da nun in der Blasenflüssigkeit eine ungewöhn-

lich starke Fibrinolysinaktivität vorhanden ist (39), wie auch im Serum von Pemphiguskranken (19), sehen einige Autoren (39, 40) darin einen Hinweis, daß am Anfang der Blasenbildung eine banale Entzündung steht, daß also die Blasenbildung nichts anderes als eine Sonderform der Entzündung darstellt (40).

d) Die Bedeutung weiterer Fermente

Als erster Schritt bei der Blasenbildung wird also die Zellschädigung bzw. der Zelltod angesehen. Diese können durch äußerliches Einwirken von Hitze, Kälte, UV-Licht, Pilzen, Bakterien, Viren (ballonierende Zelldegeneration) usw. eintreten (87). Aber auch Gefäßverschlüsse, CO- und Barbituratvergiftungen können zu einer Blasenbildung führen.

Da nun die Blasen erzeugenden Substanzen, Monojodacetat, N-Lost, als thioloпрive Substanzen die Glykolyse blockieren, konzentrierte sich die Forschung auf den Zusammenhang zwischen Energieverwertung und Blasenbildung.

VAMOS und Mitarb. (104) weisen bei den durch verschiedene Ursachen entstehenden Hautblasen auf die gestörten Oxydationsprozesse hin. Und auch die Ergebnisse von HAHN (38), der bei Harnstoffblasen im arteriellen Blut einen blasenhemmenden Faktor vermutete, führen sie auf Sauerstoffmangel zurück.

Auch RAJKA (70) sieht bei der Blasenbildung eine Störung der O₂-Versorgung als ersten Faktor an. STÜTTGEN und WÜST (95) machen die Hemmung des Energiestoffwechsels der Zelle als Teilfaktor im Rahmen der Blasengenese durch künstliche Vesicantien verantwortlich. Sie vermuten auch, daß die Blasenflüssigkeit hemmend auf den Energiestoffwechsel wirkt, da Blutserum unter Berücksichtigung des gleichen Eiweißgehaltes die Atmung immer erhöhte, während der Inhalt künstlicher und spontaner Blasen gar keinen oder nur einen hemmenden

Effekt hatte. Dieser war bei Pemphigusblasen besonders deutlich. STÜTTGEN (91b) fand auch in den Epidermisanteilen von Hautblasen (Blasendach einer subepidermalen Blase und einer Brandblase), daß die Atmung und die Glykolyse um mehr als die Hälfte verringert waren. Bei akuten Ekzemen allerdings war das nicht festzustellen, vermutlich, weil durch eine oxydative Desaminierung unter O_2 -Verbrauch eine eigentlich behinderte Atmung verdeckt wurde.

BURBACH (20) stellte fest, daß bei der Blasenbildung die Haut "leben" muß, und daß alle Substanzen, die eine subepidermale Blasenbildung hervorrufen, den Energieverbrauch der Zellen stören, wodurch auch die ATP-Synthese verändert wird. Es läßt sich aber auch umgekehrt daraus folgern, daß eine Störung der ATP-Synthese zur Bildung subepidermaler Blasen führt.

Tabelle nachgewiesener Fermente des Kohlenhydratstoffwechsels in menschlichen Hautblasen.

Die Aktivität dieser Fermente liegt in der Regel über der des vergleichbaren Blutserums, außer bei der alkalischen Phosphatase, die ja in der Epidermis höchstens im Str.granulosum über krankhaften Prozessen zu finden ist (47).

Autor	Ferment	Blasenart	Aktivität
STÜTTGEN, WÜST, BRUNS (95)	Phosphohexose- isomerase		++
STÜTTGEN, WÜST(95) WEBER (108b)	Aldolase	Cantharidinblasen bei ges. Vers. pers. bei Pat. mit ver- schied. Dermatosen spont. Hautblasen	 ++
STÜTTGEN, WÜST BRUNS (95)	Phosphoribose- isomerase		+

Fortsetzung der Tabelle von S. 13

Autor	Ferment	Blasenart	Aktivität
STÜTTGEN, WÜST, BRUNS (95), WEBER u. WILDNER (110)	Milchsäurede- hydrogenase	Cantharidinblasen bei ges. Vers. pers. bei Pat. mit ver- schied. Dermatosen spont. Hautblasen	 ++
WEBER (108a), WEBER u. THEISEN (109b)	Äpfelsäure- dehydrogenase		++
STÜTTGEN, WÜST, BRUNS (95)	alkalische Phosphatase		+
STÜTTGEN, WÜST (95)	saure Phosphatase		++

Legende zur Tabelle

* = kein Unterschied in der Fermentaktivität zwischen intra- und sub-epidermalen Blasen; ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Trans-aminasen, die als Verbindungsglieder zu den Proteinen bereits erwähnt sind.

* = Fermentspiegel ist im Serum höher als in der Blase.

Während SCHELLER (80) feststellte, daß Blut und Cantharidinblasen gleiche Zucker- und Milchsäurewerte haben, fanden POLICARO (66) und GÄNSSLEN (31) zwischen Cantharidinblasen und Blut korrelierende Zuckerwerte. ADAM und KORTING (1) weisen aber darauf hin, daß der Glukosegehalt wegen seiner rhythmischen Schwankungen bei Vergleichen zwischen Cantharidinblasen und Blut erhebliche Divergenzen aufweisen könne.

KORTING und BREHM (48) fanden in der Blasenflüssigkeit eine höhere Brenztraubensäurekonzentration (BTS) als im Blut, wobei die Blasenwerte im Gegensatz zu den Blutwerten an verschiedenen Tagen schwank-

ten. Entsprechend der Erhöhung der BTS und der Milchsäuredehydrogenase (MDH) ist auch ihr Substrat, die Milchsäure, in den Cantharidinblasen gegenüber dem Blut vermehrt (66), wie auch WEBER und THEISEN (109b) höhere Milchsäurewerte in der Blasenflüssigkeit von Patienten mit einem sog. Alterspemphigus erhielten; die Werte lagen sogar höher als die in der Epidermis.

WEBER und THEISEN (109b) gelang es auch α -Ketoglutar säure sowie Glutaminsäure in der Blasenflüssigkeit von Alterspemphiguspatienten vermehrt nachzuweisen.

Es kommt also zu einer Anhäufung von Enzymen und Substraten der Glykolyse und des Zitronensäurezyklus in der Flüssigkeit spontaner und künstlicher Blasen. Das könnte auf drei verschiedene Gründe zurückzuführen sein:

1. Daß es sich hier um eine Fermententfesselung handelt, daß also bei der Blasengenese nicht nur die proteolytischen Fermente aktiviert werden, sondern auch die anderen (92).
2. Es könnte sich aber auch um eine Blockade des Energiestoffwechsels handeln, und die anfallenden Substrate würden sich anhäufen (48).
3. Eine Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung könnte einen Mehrumsatz an Substraten erfordern (s. u.).

e) Die Cantharidinwirkung

ALLISON und BETTLEY (2) bekamen bei Patienten mit einer Neurodermitis constitutionalis größere Cantharidinblasen mit mehr Eiweißgehalt als bei anderen Ekzematikern und bei gesunden Personen, und interessanterweise bei Patienten der sog. Urticariagruppe, bei denen doch besondere Permeabilitätsverhältnisse zu erwarten wären. Bei ersteren Patienten fanden sie auch mehr akantholytische Zellen als bei den Vergleichsgruppen. Die Epidermiszellen dieser Patienten reagieren also besonders heftig auf Cantharidin. Die Autoren folgern, daß das Cantharidin aus diesen empfindlichen Zellen besonders reich-

lich Substanzen freisetzt, die die Blasenbildung hervorrufen, gleichzeitig erwägen sie aber auch, ob nicht das Cantharidin, nachdem es die Epidermis akantholytisch verändert hat, direkt an den Blutgefäßen ansetzt.

Intensiv mit der Wirkung des Cantharidins haben sich STOUGHTON und BAGATELL (88) beschäftigt. Sie stellten, wie auch andere Autoren (3, 21b, 25) fest, daß das Cantharidin nur in lebender Haut und nur bei Temperaturen um 37°C und höher wirksam ist; und sie konnten die Cantharidinakantholyse durch Schwermetalle und andere SH-Gruppenbinder verhindern, wie auch durch vorherige Trennung von Epidermis und Cutis oder durch längeres Liegenlassen bei Raumtemperatur. Sie schlossen daraus, daß bei der Cantharidinakantholyse ein oder mehrere enzymatische Faktoren freigesetzt werden, die aus der Haut kommen. Dabei scheint eine Abhängigkeit von SH-Gruppen zu bestehen. Auch STÜTTGEN (91a) rechnet Cantharidin der chemischen Konstitution nach bedingt zu den thiolopriven Substanzen.

BURBACH (21b) dagegen sah keine SH-Abhängigkeit des Cantharidins, ähnlich wie WEAKLEY und EINBINDER (106). Nach BURBACH (21b) hängt die Blasenbildung durch Cantharidin vielmehr von einer Sauerstoffatmosphäre, intakter Energieversorgung und von der Temperatur ab. Alle Störungen, wie niedrige Temperatur, tote Haut, vorherige Inkubation, die die Haut ihrer Energiereserven beraubt, N_2 -Atmosphäre und Blockade des Energiestoffwechsels durch SH-Blocker verhindern die Cantharidinakantholyse.

ALLISON und WILLIAMSON (3) sahen eine Beeinträchtigung der Atmung und der anaeroben Glykolyse von tierischem Gewebe und Hefe durch Cantharidin und DSC (Dinatriumsalz des Cantharidins), das stärker wirkte. Es kam unter der DSC-Wirkung auf die Hefezellen zu einer Abnahme der ATP-Konzentration; die anaerobe Glykolyse von zellfreien Hefeextrakten wurde durch DSC verlängert, durch ATP-Gabe aber verkürzt. Sie untersuchten deshalb die Wirkung des DSC auf verschiedene

Fermente des Kohlenhydratstoffwechsels und sahen dabei eine Hemmung der Hexokinase, der Phosphohexokinase sowie der beiden ATP aufbauenden Enzyme Phosphoglycerinkinase und Pyruvatphosphokinase, wenn nicht Magnesiumionen im Überschuß vorhanden waren. Sie nehmen deshalb an, daß das DSC die Magnesiumionenbindung, die zur Fermentaktivierung nötig ist, verhindert. Es kommt dadurch zu einer geringen ATP-Bildung und zu einer Entkoppelung der Energieproduktion. Die von ihnen festgestellte vermehrte Sauerstoffaufnahme (glukosefreier) Hefezellen unter DSC-Wirkung deuten sie ebenfalls als eine Entkoppelung der Energiegewinnung. Ein Gewebe aber ohne Magnesiumionen zeige eine Zunahme der Proteolyse und es käme zu einem Anwachsen der proteolytischen Aktivität.

WEAKLEY und EINBINDER (106) konnten dagegen keinen Einfluß von Magnesiumionen auf das histologische Bild einer Cantharidinakantholyse nachweisen. Es gelang ihnen (107a) mit Malonsäure, dem kompetitiven Hemmer der Succinodehydrogenase, die DSC-Akantholyse zu verhindern, so daß wohl anzunehmen sei, daß das Cantharidin an den Cytochromen angreife (107b). Die Cantharidinakantholyse kommt also durch die Wirkung dieser Substanz auf den oxydativen Kohlenhydratstoffwechsel zustande, der aber gleichzeitig ungestört ablaufen muß. Während ALLISON und WILLIAMSON (3) die DSC-Akantholyse über eine Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung und ATP-Mangel erklären, sei es ihnen gelungen, durch die Blockade der oxydativen Phosphorylierung und dem damit bedingten ATP-Mangel die Haut vor der DSC-Wirkung zu schützen. Die von den vorgenannten Autoren festgestellte größere Sauerstoffaufnahme unter dem Einfluß der DSC ließe sich dahingehend erklären, daß ein Cantharidinoxidationsprodukt als akantholytischer Faktor wirke. Es müßte allerdings ein zu der Oxydation fähiges Enzym vorhanden sein (106). Ihnen sei es nicht gelungen, ein derartiges Substrat nachzuweisen (107a). Sollte die Cantharidinakantholyse ähnlich der des Pemphigus vulg. sein, so wäre

bei letzterem eine Behinderung des oxydativen Zuckerstoffwechsels und der ATP-Synthese zu erwarten (107b).

Im Gegensatz zu STOUGHTON und BAGATELL (88) finden sie (107b), wie auch andere Autoren (2, 21b, 71, 100), keinen hemmenden Effekt von Corticosteroiden auf die Blasenbildung durch Cantharidin. Das widerspreche der Annahme, daß hier ein ähnlicher biochemischer Mechanismus vorliege wie beim Pemphigus vulg., aber vielleicht liege das an einem unterschiedlichen Hormonspiegel.

Nach BURBACH (21b) gibt es für die Erklärung der Cantharidinakantholyse zwei Möglichkeiten:

1. Cantharidin wird durch ein Energieversorgungssystem in eine aktive Substanz umgewandelt, und jede Unterbrechung dieses Systems verhindert die Cantharidinakantholyse.
2. Cantharidin ist irgendwie an die Anwesenheit von ATP gebunden; fällt die ATP-Synthese aus, so ist auch das Cantharidin unwirksam.

Die Zellstoffwechselstörung durch Cantharidin könnte zu einer Aktivierung eines "acantholytic-factor" führen, der zwar in allen Epidermisschichten wirke, aber nur in den Stachelzellen und im Str. granulosum zu einem Auseinanderbrechen führe. Ähnlich trete bei subepidermalen Blasenbildnern ebenfalls eine Zellstoffwechselstörung auf; dadurch könnte ein "detachment factor" aktiviert werden, der zwar auch in allen Schichten wirksam sei, aber doch nur Epidermis und Corium trenne. Auch STOUGHTON und BAGATELL (88) nehmen an, daß im Gewebe einige grundlegende, pathologische Reaktionsmechanismen vorliegen, und daß viele Substanzen einen davon auslösen können. Entsprechend vermuten diese Autoren (8) durch Cantharidin die Freisetzung eines akantholytischen Faktors, der mit Protein verbunden zu sein scheint und die Eigenschaft von einem Enzym bzw. von Enzymen hat.

3. Kenntnisse von pH und anderen physikalisch-chemischen Werten in den Hautblasen

Alle diese biochemischen Untersuchungen an den verschiedenen Fermentsystemen ließen es, wie erwähnt, notwendig erscheinen, mit modernen Methoden das Milieu der Blaseninhalte auf pH, $p\text{CO}_2$, Standardbicarbonat, Pufferbase, Basenüberschuß und Eiweißverhältnisse zu prüfen, um damit eine gewisse Grundlage für deren Beurteilung zu bringen. Bisher ist folgendes hierüber bekannt:

Der pH-Wert der Hautblasenflüssigkeit entspricht etwa dem des Blutes, aber die Ergebnisse der Autoren sind nicht einheitlich. Nach PERUTZ und KLEIN (64) ist der pH-Wert der Hautblasenflüssigkeit alkalischer als der des Blutes. Bei einer Laugenverätzung 1. und 2. Grades betrug der pH-Wert der Blasenflüssigkeit 7,55, während der des Blutes bei 7,2 lag. Die Spontanblase einer Dermatitis bullosa hatte eine Wasserstoffionenkonzentration von 7,58, das Blut von 7,35. Bei einer Cantharidinblase einer seborrhoischen, diffusen Alopecie fanden sie einen pH-Wert von 7,58, der des Blutes betrug 7,40. Ähnlich hatten die Cantharidinblasenflüssigkeiten von Patienten mit einer seborrhoischen Alopecie und einer Alopecia praematura pH-Werte von 7,55 und 7,70, die Blutwerte lagen dagegen bei 7,38 bzw. 7,35. Die Autoren bestimmten die Wasserstoffionenkonzentration mit Indikatorfolien nach WULFF, deren Fehlerbreite $\pm 0,01$ betrage (nach LUSTIG und PERUTZ (56) $\pm 0,2$, nach LEUTHARDT (55) $\pm 0,3$).

POLICARO (66) fand, daß die pH-Werte bei Verbrennungs- und Cantharidinblasen beim Menschen gegenüber der Serumreaktion zunächst ein wenig nach der alkalischen Seite hin verschoben seien, nach 3 bis 11 Stunden aber wieder ausgeglichen seien.

LANG (51) erhielt bei Messungen der Flüssigkeit von Ekzembläschen deutlich alkalischere Werte (7,9 - 8,1) als im Blut, erwähnt allerdings, daß andere Autoren auch saurere Reaktionen der Bläschenflüssigkeit

festgestellt hätten. Die Blasenflüssigkeit in Cantharidinblasen auf gesunder Haut von Ekzematikern sei fast immer saurer, niemals alkalischer als das Blutserum gewesen.

MARCHIONINI (58) fand bei dyshidrosiformen Krankheitsbildern von Dermatitis toxica, Ekzem und einem Fall von Epidermophytie pH-Werte zwischen 7,2 und 8,2, bei Epidermophytien und Staphylodermien mit dyshidrosiformen Bildern pH-Werte bei 7,0 und bei typischer Dyshidrosis pH-Werte zwischen 4,6 und 5,8.

Der pH-Wert von Harnstoffblasen und bullösen Penicillindermitiden liegt zwischen 6,5 und 7,0 (70).

Nach HERZBERG und ROHDE (41) liegt der pH-Wert des Blaseninhaltes spontaner und künstlicher Blasen zwischen 7,0 und 8,0. Im einzelnen:

Bull. Dermatitis	pH 7,0 - 7,5
hypoxämische Gewebsnekrose	pH 8,0
Epidermolysis bull. simplex hereditaria	pH 7,2 bzw. 7,8
M. herpetif. Duhring-Brocq	pH 7,5
Erythema exsud. multiforme	pH 7,8 bzw. 8,0
bull. allergisches Exanthem	pH 7,0
Brandblase	pH 7,4
bull. Erysipel	pH 7,5
bull. Insektenstich	pH 7,9
Alterspemphigus	pH 7,6
Cantharidinblasen	pH 7,4 bzw. 7,6

Verschiedentlich wurde vermutet, daß zwischen Hautkrankheiten und Alkalireserve im Blut ein Zusammenhang bestünde. BERTACCINI (12) erhielt bei Blutuntersuchungen hautkranker Patienten, besonders Ekzematikern, etwas niedrigere Mittelwerte der Alkalireserve als bei Gesunden. Es bestand aber kein Verhältnis zwischen Ausdehnung und Phasen der Hautkrankheiten zur Alkalireserve, wie es auch nicht ge-

lang, durch Bicarbonatgaben die Ekzeme zu bessern. Auch ein Teil der Psoriatiker zeigte leicht erniedrigte Werte. FLARER (27) fand dagegen weder bei Ekzematikern noch sonstigen Hautkranken eine Verschiebung der Alkalireserve. Nur bei Psoriasis vulgaris zeigten sich teilweise niedrigere Werte. GRAF (36) sah weder bei Ekzemen noch bei Psoriasis vulg. oder anderen Dermatosen irgendwelche Veränderungen der Alkalireserve im Blut, ähnlich wie SWEITZER und MICHELSON (98) und ARTOM (6). REINBERG und Mitarb. (72) fanden bei einem Teil der Patienten mit Psoriasis vulg. während der klinischen Besserung einen leichten Anstieg der Alkalireserve.

MEINERI (59) stellte in der Cantharidinblasenflüssigkeit eine geringere Alkalireserve als im vergleichbaren Blut fest. Auch PRAKKEN (67) erhielt geringere Werte der Alkalireserve in der Blasenflüssigkeit von einem Pemphigus vulg. als im Blut. PERUTZ und KLEIN (64) fanden sowohl in Cantharidin- als auch in Spontanblasen eine Verminderung der Alkalireserve, wobei die Autoren annehmen, daß das Bicarbonat nicht dem Donnanschen Gleichgewicht folgt, oder daß ein methodischer Meßfehler vorliegt, der durch ein Abrauchen von CO_2 bedingt ist.

Eiweißgehalt und Eiweißfraktionen in der Flüssigkeit künstlicher und spontaner Blasen sind verschiedentlich untersucht worden. Das Eiweiß in der Blase stammt einerseits von den Zellen, andererseits vom Blut (92). In den Anfangsstadien der Blasenbildung dürften wohl die zelleigenen Eiweiße und deren Spaltprodukte überwiegen, mit zunehmender Größe der Blase aber zugunsten des Kapillarfiltrates an Bedeutung verlieren (74).

Der Gesamteiweißgehalt der Blasenflüssigkeit spontaner und künstlicher Blasen liegt unter dem des Serums (43, 49, 52, 53, 74).

Bei vergleichenden Untersuchungen der Eiweißfraktionen der Cantharidinblasenflüssigkeit fand KUTZIM (49) keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Blut. Verschiebungen der relativen Prozente im Blutserum hatten auch in der Cantharidinflüssigkeit ihren Niederschlag.

KUTZIM (49) meint auf Grund dieser Tatsache, bei fehlender Möglichkeit Blut zu gewinnen, Cantharidinblasenflüssigkeit für die Eiweißbestimmung des Blutes heranziehen zu können. Auch JASINSKY et al. (43) sahen eine weitgehende Übereinstimmung der Fraktionen in der Flüssigkeit von Cantharidinblasen und im Blutserum, ähnlich wie PEZOLD und HINZ (65). WUHRMANN (113) bezeichnet den Cantharidinblaseninhalte als ein getreues, wenn auch verdünntes Spiegelbild des Blutserums. Mit der Flüssigkeit von Cantharidinblasen konnten bei angeborener Syphilis die WaR-Reaktionen durchgeführt werden, die mit denen des Serums völlig übereinstimmten (101), ähnlich wie URBACH (102) damit eine positive Prausnitz-Küstnersche Reaktion auslösen konnte. Es ließen sich im Inhalt von Cantharidinblasen bei einem Lupus erythematodes LE-Zellen nachweisen (43) und selbst die Makroglobuline bei einem M. Waldenström waren hier in den gleichen Verhältnissen vorhanden wie im Blutserum (113).

Auch ADAM und KORTING (1) fanden eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen beiden Flüssigkeiten.

WÜNSCHE (114) weist auf die relative Albuminvermehrung im Inhalt der Cantharidinblase gegenüber dem Blutserum hin, wie auch RÖCKL, METZGER und SPIER (75) schon bei Gesunden ohne den Reiz des Cantharidins eine dissoziierte Kapillarpermeabilität annehmen.

Beim Vergleich zwischen dem Eiweiß im Inhalt spontaner Blasen und dem Blutserum liegen die Verhältnisse ähnlich. LEINBROCK (52) fand bei Patienten mit Pemphigus vulg., neben der Verminderung des Gesamteiweißes, den relativen Albumingehalt in den Blasen höher, die α_1 - und α_2 -Fraktionen niedriger, die β -Fraktion höher und die Werte der γ -Fraktion niedriger als im vergleichbaren Blutserum. Die relative Vermehrung der Albumine könnte auf ihr kleineres Molekulargewicht zurückzuführen sein, das sie zu einer schnelleren Wanderung befähigt. Im allgemeinen stimmten die relativen Prozente ziemlich überein und der Vergleich von Rest-N im Blut und in der Blasenflüssig-

keit zeige, daß diese ein verdünntes Serum sei (53). Auch RÖCKL und JAROSCHKA (74), sowie HAENSCH (37) stellten neben der Erniedrigung des Gesamteiweißes meist höhere Albuminwerte in den Hautblasen verschiedenster Genese fest, betonten aber, daß diese Erhöhung nicht immer zu finden sei. Sonst sahen sie keine einheitlichen Unterschiede zwischen den Seren und den Blaseninhalten und HAENSCH (37) meint, daß unter Umständen der Blaseninhalt statt des Serums zur Elektrophorese herangezogen werden könne. BURBACH (20) beobachtete keinen Unterschied im Eiweißgehalt und im Permeabilitätsindex zwischen sub- und intraepidermalen Spontanblasen. HERRMANN und SCHULZ (39) fanden in der Flüssigkeit von Cantharidinblasen und verschiedenen Spontanblasen, sub- und intraepidermaler Lokalisation, bei immunoelektrophoretischen Untersuchungen, daß die Proteine des Blaseninhaltes mit denen des Blutplasmas identisch sind und sämtliche Eiweißkörper des Blutplasmas in den Blaseninhalt übergehen. Sie erhielten allerdings immunologische Veränderungen, die auf fermentative und fibrinolytische Aktivität des Blaseninhaltes schließen lassen.

Auch andere Substanzen aus dem Blute sind in der Hautblasenflüssigkeit zu finden. So sah URBACH (103) im Serum und der Hautblasenflüssigkeit ähnliche Zucker-, Harnsäure-, Aminosäure-, Rest-N- und NaCl-Verhältnisse, nur waren die Werte der beiden letzteren gegenüber dem Blutserum erhöht.

TELLER (99) fand zwei Stunden nach einer i. m. gegebenen Penicillininjektion in einer bereits seit 22 Stunden bestehenden Cantharidinblase den Penicillinspiegel erhöht. Dieser war zwar zunächst niedriger als der Blutserumspiegel, blieb dann aber, auch nach Absinken des Blutserumspiegels, noch einige Zeit auf gleicher Höhe bestehen.

STÜTTGEN und GRANMAYEN (93) stellten kurz nach Verabreichung von Sulfonamiden einen erhöhten Sulfonamidspiegel in den Cantharidinblasen fest. Allerdings bestand folgende Abhängigkeit: je später dieses Medikament im Hinblick auf den Zeitpunkt des Blasenreizes gegeben

wurde, um so geringer war dessen Konzentration in der Blase. Nach ihrer Ansicht tritt also nach einer gewissen Zeit ein Diffusionsstop zwischen Blut und Blase, sowie Blase und Blut ein, wobei die Diffusion im letzteren Falle später aufhört und nicht so vollständig ist.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei dieser beschriebenen Zusammensetzung der Hautblasenflüssigkeit erschien es notwendig, deren Säure-Basen-Haushalt zu prüfen.

1. Methodik

Die Bestimmung von pH-Wert, pCO_2 , Standardbicarbonat (Stabi), Pufferbase (PB) und Basenüberschuß (BÜ) der Cantharidin- und Sontanblasen erfolgte mit dem Astrup-Mikrogerät. Die gemessenen Werte wurden dann in das Nomogramm von ANDERSEN und ENGEL (4) eingetragen. Die Elektrophorese wurde nach dem Grassmann-Hannig-Verfahren durchgeführt.

Cantharidinblasen wurden durch Auflage von Cantharoplast¹⁾, das 0,2 %-iges, standardisiertes Cantharidin enthält, hervorgerufen. Ein etwa 4 bis 6 cm² großes Pflaster wurde an einer mit Alkohol gereinigten Stelle des Oberarmes befestigt und in der Regel nach 14 bis 15 Stunden abgenommen. Es war meist eine kaum schmerzende Blase entstanden, deren Größe schwankte.

Zur Abnahme der Flüssigkeit wurden die Blasen an der Basis mit einer sterilen Nadel angeritzt und dann sofort ein Glasröhrchen, das getrocknetes Heparin-Fluorid enthielt, in den Blasenraum eingeführt, so daß

¹⁾ Fa. Radiometer, Kopenhagen

²⁾ Fa. Madaus, Köln

die Blasenflüssigkeit möglichst ohne Luftberührung in das Röhrchen gelangte. Nachdem es gefüllt war, wurde es luftdicht verschlossen. Je nach der Größe der Blasen konnten eines oder mehrere Glasröhrchen gefüllt werden, der Rest der Flüssigkeit wurde für die Elektrophorese verwandt. Gelegentlich reichte allerdings die vorhandene Flüssigkeitsmenge für die Elektrophorese nicht aus; andererseits platzten bei der Abnahme des Pflasters einige Blasen, deren Flüssigkeit dann für die Bestimmungen nicht mehr herangezogen werden konnte.

Nach Abnahme der Blasenflüssigkeit wurde zunächst der pH-Wert mit dem Astrupapparat bestimmt, dessen genaue Beschreibung bei ANDERSEN, ASTRUP et al. (4, 5, 7) zu finden ist.

Die Messung des pH-Wertes erfolgt durch eine Kapillarglas- und eine Kalomelektrode, die als stationäre Bezugselektrode dient. Beide Elektroden sind von einem Wassermantel umgeben, der durch einen Thermostaten mit Kreislumpumpe eine konstante Temperatur von $38^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ hat. Die Flüssigkeit aus den oben erwähnten Glasröhrchen läßt sich mittels einer Saugpumpe über eine Polyäthylenskapillare in die Glaselektrode bringen, indem man durch vorsichtigen Daumen- druck auf eine Öffnung hinter der Glaselektrode die Saugwirkung der Pumpe auf diese Elektrode umleitet. Anschließend wird das Kapillarglas-/Kalomelelektrodensystem in Meßstellung gebracht und der pH-Wert am pH-Meter - PHM 22 mit erweiterter Meßskala von Radiometer - abgelesen. Die kleinste Skaleneinteilung beträgt 0,01 pH-Einheiten.

Nach der Messung werden die Kapillarglaselektrode und die vorgeschaltete Polyäthylenskapillare durch erneutes Saugen geleert und mit isotonischer Kochsalzlösung und destilliertem Wasser durchgespült. War wenig Blasenflüssigkeit vorhanden, so konnte die gerade gemessene Probe durch Abschalten der Saugpumpe und anschließendem Ausblasen durch die oben erwähnte Öffnung für die weiteren Bestimmungen benützt werden. Dafür wurde Blasenflüssigkeit in zwei der

Röhrchen der Äquilibrierungsvorrichtung am Astrupapparat gebracht, die ebenfalls von temperiertem Wasser umgeben sind. Während des 3- bis 5-minütigen Schüttelns - die Schüttelgeschwindigkeit beträgt 2500 U/Min. - wird das eine Äquilibrierungsröhrchen von einem O_2/CO_2 -Gasgemisch, das etwa 4 Vol. % CO_2 enthält, das andere Röhrchen von einem O_2/CO_2 -Gasgemisch mit etwa 8 Vol. % CO_2 durchperlt. Die genauen Volumensverhältnisse in den entsprechenden Gasflaschen waren bekannt. Diese Gasgemische durchlaufen vorher zwei Feuchtigkeitskammern bei $38^\circ C$, sind also mit Wasserdampf gesättigt und werden bei dieser Temperatur den Äquilibrierungsröhrchen zugeführt, so daß es dort weder zur Verdampfung noch zur Kondensation des Wassers kommt.

Nach dem Äquilibrieren werden die Proben für die pH-Messungen wieder in die Glaselektrode gesaugt, wobei diese zwischen den Messungen mit isotonischer Kochsalzlösung und destilliertem Wasser durchgespült wird. Man erhält jetzt einen mehr alkalischen pH-Wert und einen mehr sauren.

Zur weiteren Auswertung wurde jetzt das Nomogramm von ANDERSEN und ENGEL (4) herangezogen. Dieses Nomogramm, das an sich für Blut und Plasma entwickelt wurde und dazu dient, nicht-respiratorische Störungen aufzuzeigen, beruht darauf, daß graphische Darstellungen der Beziehungen zwischen pH und $\log pCO_2$ im physiologischen Bereich annähernd einer Geraden entsprechen. Unberücksichtigt sind die Einflüsse unterschiedlicher Proteinkonzentrationen und - bei Blutmessungen - unterschiedlicher Hämoglobinkonzentrationen. Normalerweise sind die dadurch bedingten Fehler klein (4).

Im Nomogramm sind $\log pCO_2$ als Ordinate und pH als Abszisse aufgetragen. Außerdem befinden sich darauf eine Gerade, die Stabi. anzeigt, sowie eine Kurve für PB und eine für BÜ.

Durch das Äquilibrieren mit zwei verschiedenen CO_2 -Drucken, die sich nach der Formel

$$p\text{CO}_2 = \frac{(B - 50) \times \text{CO}_2 \text{ Vol. \%}}{100} \text{ mmHg}$$

(B = Barometerstand; 50 = Dampfdruck des Wassers bei 38°C ;
 CO_2 Vol. % = der Kohlendioxydanteil der O_2/CO_2 -Gasgemische in den Gasflaschen)

berechnen lassen und den anschließenden pH-Messungen bekommt man auf dem Nomogramm zwei Punkte, die man miteinander verbindet. Wo diese $\log p\text{CO}_2/\text{pH}$ -Gerade die Stabi-Gerade, die PB- und BÜ-Kurven schneidet, lassen sich die entsprechenden Werte ablesen. Durch das Eintragen des vorher gemessenen, tatsächlichen pH-Wertes auf dieser Geraden läßt sich der tatsächliche $p\text{CO}_2$ -Wert feststellen.

2. Erläuterung der Begriffe

1. Tatsächlicher $p\text{CO}_2$ -Wert: Es handelt sich hierbei um den Kohlendioxydpartialdruck in anaerobisch entnommenem Blut, Serum und anderen Flüssigkeiten. ANDERSEN et al. (5) wählten das Äquilibrieren mit zwei verschiedenen CO_2 -Drucken, um so mit Hilfe des tatsächlichen pH-Wertes den tatsächlichen $p\text{CO}_2$ -Wert in allen biologischen Flüssigkeiten bestimmen zu können. Der normale $p\text{CO}_2$ -Wert im Kapillarblut beträgt nach ANDERSEN u. Mitarb. (5) 39 (34-45) mm Hg, nach neueren Angaben (34) $43,8 \pm 2,6$ mm Hg, im Gewebe 40-50 mm Hg (81).

2. Standardbicarbonat (Stabi): Unter Stabi versteht man den Bicarbonatgehalt des Plasmas in mÄq/l, wobei das Wort "Standard" bedeuten soll, daß das Bicarbonat unter standardisierten Bedingungen gemessen wurde, um die nicht-respiratorische Seite des Säure/Base-Stoffwechsels auszudrücken (5). Diese Bedingungen sind ein $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg und eine Temperatur von 38°C sowie völlig oxygeniertes Hämoglobin. Völlige Oxygenisation des Hämoglobins wurde der Einfach-

heit halber gewählt, um den geringen Einfluß einer zufälligen Änderung der Sauerstoffsättigung auszuschalten, wenn z. B. venöse Blutproben untersucht werden (5). Die Werte ließen sich dann nach der HENDERSON-HASSELBACHschen Gleichung

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

berechnen, wenn der gefundene pH-Wert und der pCO_2 -Wert von 40 mm Hg eingesetzt werden. Man kann zwar mit dem Nomogramm auch das Gesamt- CO_2 und das CO_2 -Bindungsvermögen des Plasmas feststellen, aber diese Werte hängen sehr von dem tatsächlichen pCO_2 und der Sauerstoffsättigung des Blutes ab, während Stabi von beiden Faktoren unabhängig ist und deshalb zur genauen Charakterisierung der nicht-respiratorischen Störungen herangezogen werden kann (5). Der Normalwert des Stabi bei pH 7,4 beträgt nach ANDERSEN et al. (5) 24,0 mÄq/l Plasma.

3. Pufferbase (PB): PB bedeutet die Summe der Pufferanionen, d.h. hauptsächlich von Bicarbonat- und Eiweißionen. Der Wert, der von pCO_2 unabhängig ist, stellt also alle Faktoren der Pufferkapazität dar. Es besteht somit ein Zusammenhang mit Stabi. Gleichzeitig jedoch zeigt jede Änderung von PB in mÄq/l direkt die Menge an Säure oder Base an, die diese Änderung verursacht (5). Bei Blutuntersuchungen hängt der Wert natürlich vom Hb-Gehalt des Blutes ab. Während der Normal-PB-Gehalt des Plasmas wenig über 40,8 mÄq/l liegt, nimmt er beim Blut pro Gramm Hb/100 ml um 0,36 mÄq/l zu (4).

4. Basenüberschuß (BÜ): BÜ gibt, ähnlich wie PB, direkt den Wert an gebundener Säure oder Base in mÄq/l an. Er entspricht dem Differenzwert Δ der PB von SINGER und HASTINGS, und es besteht auch zwischen PB und BÜ insofern ein Zusammenhang, als BÜ der Differenz zwischen der tatsächlich gemessenen und der normalen PB des Plasmas entspricht. BÜ ist im Gegensatz zur PB bei Blutmessungen vom Hb-Gehalt unabhängig. Der normale Wert ist bei pH 7,4 und

$p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg gleich $0 \pm 2,3 \text{ mÄq/l}$. Ein positiver Wert zeigt einen Überschuß an Base oder Mangel an gebundener Säure an, während ein negativer Wert auf einen Mangel an Base oder Überschuß an gebundener Säure hinweist.

3. Meßergebnisse

Es ist jetzt angebracht, die nach den geschilderten Methoden an Versuchspersonen (Vp) und Kranken mit verschiedenen Dermatosen gewonnenen Meßergebnisse tabellarisch zusammenzustellen. Nicht angeführt sind die Blasen von sieben Patienten, deren Messungen, durch besondere Umstände bedingt, erst nach vierundzwanzig Stunden erfolgten, sowie die Ergebnisse einer Cantharidinblase bei einer Patientin mit anaphylaktoider Purpura, deren Meßergebnisse vollkommen aus dem Rahmen fielen. Nicht erwähnt sind auch Blasen, die bei dem Versuch, die Flüssigkeit abzunehmen, platzten.

Danach sollen die einzelnen Wertgruppen der Meßergebnisse von den Cantharidinblasen im Wahrscheinlichkeitsnetz auf ihre normale Verteilung geprüft werden. Zur Darstellung der normalen Verteilung der gefundenen Werte im Wahrscheinlichkeitsnetz wurde wie bei KLINGMÜLLER (46) nach dem Vorschlag von GEBELEIN, HEITE und PROPPE der obere Logarithmus der Klassen gegen die aufsummierten Häufigkeitsprozentage aufgetragen. Die Ausrechnungen für die Verteilungskurven im Wahrscheinlichkeitsnetz werden nicht wiedergegeben.

Es ergab sich ein geradliniger Kurvenverlauf als Bestätigung dafür, daß alle Werte noch im normalen Streubereich liegen. C bedeutet den Zentralwert. Zur Darstellung der Streuung kann man nach PROPPE (69) entweder die Grenzwerte etwa des Bereiches zwischen 5 % und 95 % direkt benennen und als oberes und unteres Affix dem Zentralwert beordnen oder - wie es hier geschehen ist - den Faktor benennen, mit dem der Zentralwert zu multiplizieren und zu dividieren ist, um diese Grenzen zu erhalten.

Bei den verhältnismäßig wenigen Werten der Spontanblasen, dazu bei sehr verschiedenen Krankheitsbildern, deren Stoffwechsellmilieu zweifellos große Abweichungen voneinander zeigt, wäre es nicht zweckmäßig, diese insgesamt einer statistischen Analyse zu unterziehen. Hierbei müßte auch der Einfluß der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen Mitberücksichtigung finden. Aus diesen Erwägungen sind die gefundenen Werte lediglich in der Tabelle B zusammengestellt worden.

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Die Dimension von pCO_2 ist mmHg, von Stabi, PB und BÜ $m\ddot{A}q/l$. Elph. = Elektrophorese, die Zahlen geben die Relativprozent der Albuminfraktion und der α_1 , α_2 , β u. γ -Globulinfraktionen an; GE = Gesamteiweiß in Grammprozent. AM nW = arithmetisches Mittel aus n Werten; (=) unter einer Zahl bedeutet das arithmetische Mittel aus ebenso vielen Messungen wie bei dem vorherstehenden pCO_2 -Wert; m = männlich, w = weiblich; Vp = gesunde Versuchsperson.

A. Cantharidinblasen

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO_2	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
1.	H. B. m	24J	gesunde Versuchsperson	7,325						
2.	H. B. m	24J	Vp	7,346 (AM 6W)	41,25 (AM 2W)	18,25 (=)	32,25 (=)	-4,95 (=)		
3.	H. B. m	25J	Vp	7,289 (AM 6W)	47,60 (AM 3W)	20,50 (=)	45,40 (=)	-4,60	42 6 15 16 21	
4.	H. B. m	25J	Vp	7,328 (AM 7W)	42,25 (=)	18,40 (=)	41,45 (=)	-4,60 (=)		

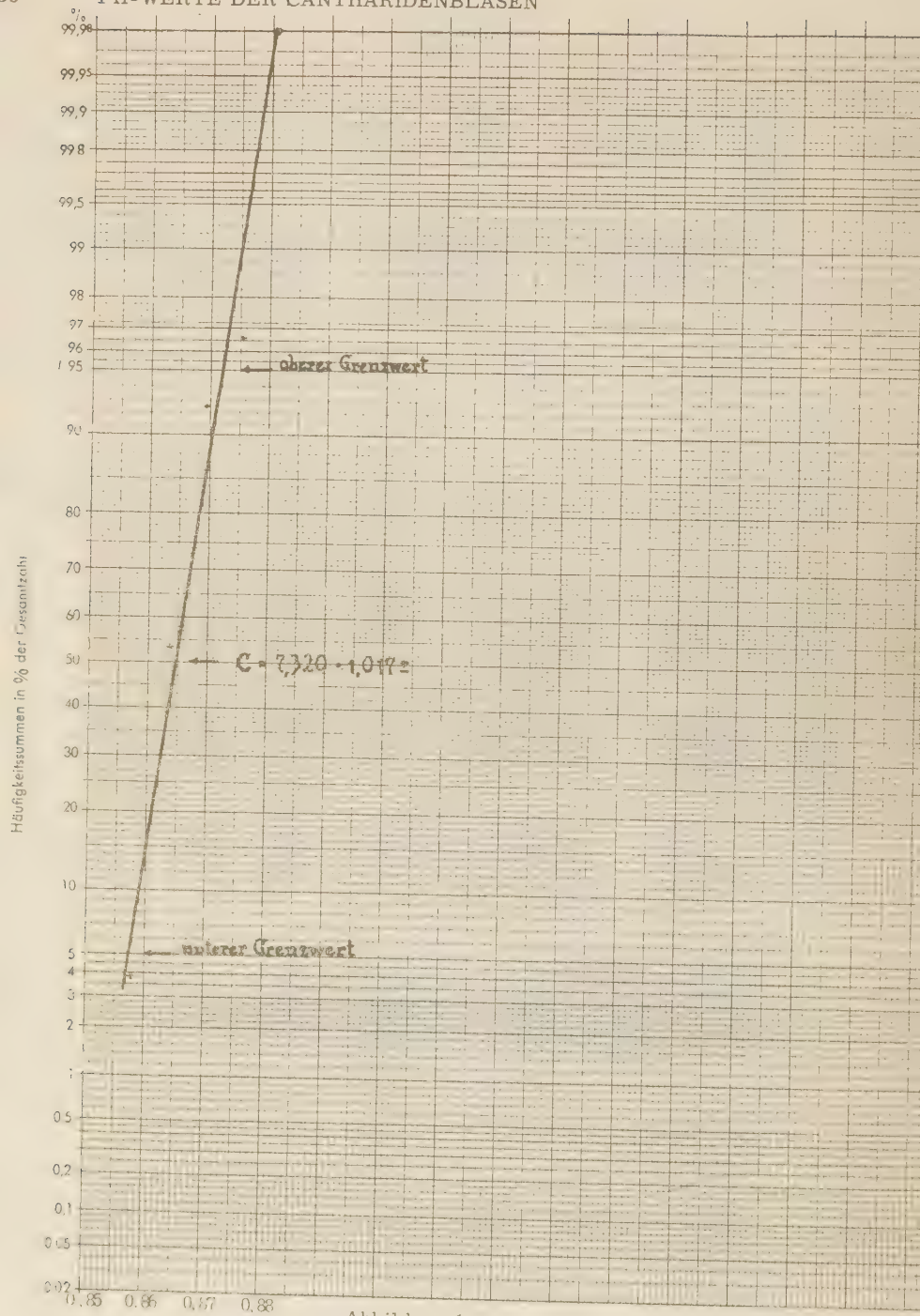
Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
5.	H. B. m	25J	Vp	7,346 (AM 6W)	41,80 (AM 2W)	21,90 (=)	39,50 (=)	-1,20 (=)	54 6 8,2 13,4 18,4	
6.	H. B. m	25J	Vp	7,278					50,3 6,1 9,2 14,4 20,0	5,7
7.	E. R. w	52J	Psoriasis vulg.	7,317 (AM 4W)	36,40	18,15	33,20	-6,70		
8.	G. J. w	20J	Psoriasis vulg.	7,211 (AM 9W)	46,65 (AM 5W)	17,75 (=)	33,20 (=)	-7,16 (=)	49,0 7,9 10,1 13,50 19,50	5,7
9.	K. J. m	70J	Varicosis Stauungs- dermatose fleckförm. Ekzem	7,269 (AM 4W)	35,50	14,85	25,40	-8,6	52,0 6,5 5,8 13,3 22,4	
10.	T. L. w	39J	Varicosis Stauungs- dermatose Ulcus cruris	7,246 (AM 7W)	40,80 (AM 2W)	17,50 (=)	31,50 (=)	-7,25 (=)	55,0 4,4 6,2 11,5 22,9	6,42

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
11.	W.R. w	30J	Varicosis Stauungs- dermatose Ulcus cruris	7,280 (AM 11W)	37,30 (AM 4W)	17,10 (=)	32,55 (=)	-8,0 (=)	57,0 4,5 4,8 9,5 24,2	7,03
12.	H.W. w	27J	chron.rez. Urticaria	7,247 (AM 6W)	55,80	21,25	41,60	-3,30	54,2 9,6 7,1 9,6 19,5	7,95
13.	W.E. w	31J	Urticaria factitia	7,316 (AM 6W)	40,30 (AM 2W)	19,90 (=)	36,20 (=)	-4,90 (=)	53,0 3,3 5,2 10,9 27,6	6,88
14.	W.R. w	20J	fleckförm. Ekzem	7,276 (AM 5W)	40,50	18,25	32,60	-6,30	55,7 5,5 7,2 12,1 19,5	6,33
15.	F.A. w	53J	hyperkerat. ragadif. Ekzem	7,238 (AM 5W)	43,30 (AM 2W)	17,63 (=)	34,20 (=)	-7,60 (=)	48,0 5,8 8,2 13,2 24,8	6,27
16.	D.J. w	18J	impetig. nummul. Ekzem	7,207 (AM 10W)	43,50 (AM 3W)	16,50 (=)	32,20 (=)	-8,90 (=)	41,8 4,5 9,6 14,0 30,1	7,22

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
17.	B. L. w	68J	Basaliom	7,333 (AM 4W)	33,10 (AM 2W)	17,10 (=)	31,70 (=)	-7,80 (=)	57,3 5,7 6,2	
18.	L. A. w	75J	Pflaster- zellca.	7,504 (AM 5W)	33,70 (AM 2W)	25,60 (=)	39,20 (=)	+1,90 (=)	9,0 21,8	5,89
19.	S. A. m	53J	Metastasen i. d. Lymph- bahnen des Halses	7,184 (AM 2W)	42,25	15,40	30,65	-10,20	39,5 7,4 9,6 16,7 26,8	5,37
20.	W. G. m	23J	Phimose nach GO	7,231 (AM 3W)	51,80	19,80	37,90	-4,95	50,2 6,8 9,1 13,6 20,3	
21.	J. H. w	21J	Lues lata unbek. Alt.	7,366 (AM 2W)	35,40	19,10	30,20	-5,00		5,99
22.	L. M. w	76J	Altersatro- phie d. Haut superinf. P. E. Stelle	7,304 (AM 8W)	45,00 (AM 3W)	21,50 (=)	35,60 (=)	-2,70 (=)	41,0 7,0 9,2 18,0 24,8	
23.	E. O. w	57J	Akroderm. chron. atr. d. U-Schen- kel	7,260 (AM 7W)	41,50 (AM 3W)	15,75 (=)	32,60 (=)	-10,1 (=)		5,58

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
24.	B. M. w	38J	Erythema nodosum d. U-Schenkel - strecksei- ten, Cutan- testung auf Gelionida positiv	7,317 (AM 8W)	37,60 (AM 2W)	18,80 (=)	34,20 (=)	-6,00 (=)	52,5 5,7 8,6 13,2 20,0	4,85
23.	B. S. w	41J	Erythema exsudat. multif. Cutante- stung auf Luminal u. Coffein positiv	7,226 (AM 3W)	47,0	18,40	34,40	-6,50	57,8 5,2 7,5 9,5 20,0	7,43
26.	R. A. w	61J	Ca-Meta- stase am Nabel	7,422 (AM 6W)	34,80 (AM 2W)	21,50 (=)	32,30 (=)	-2,60 (=)	44,0 7,2 11,6 12,2 25,0	

PH-WERTE DER CANTHARIDENBLASEN



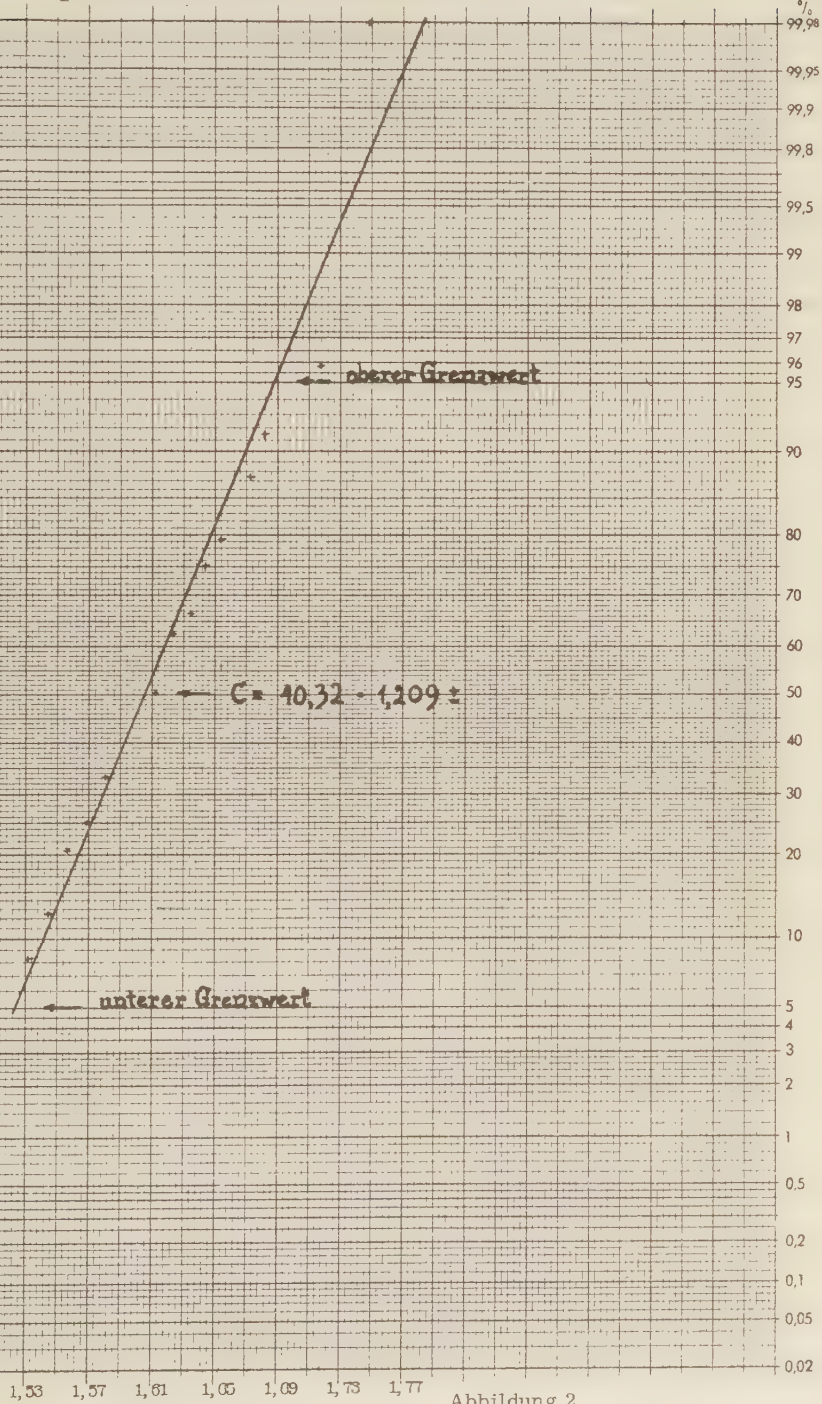
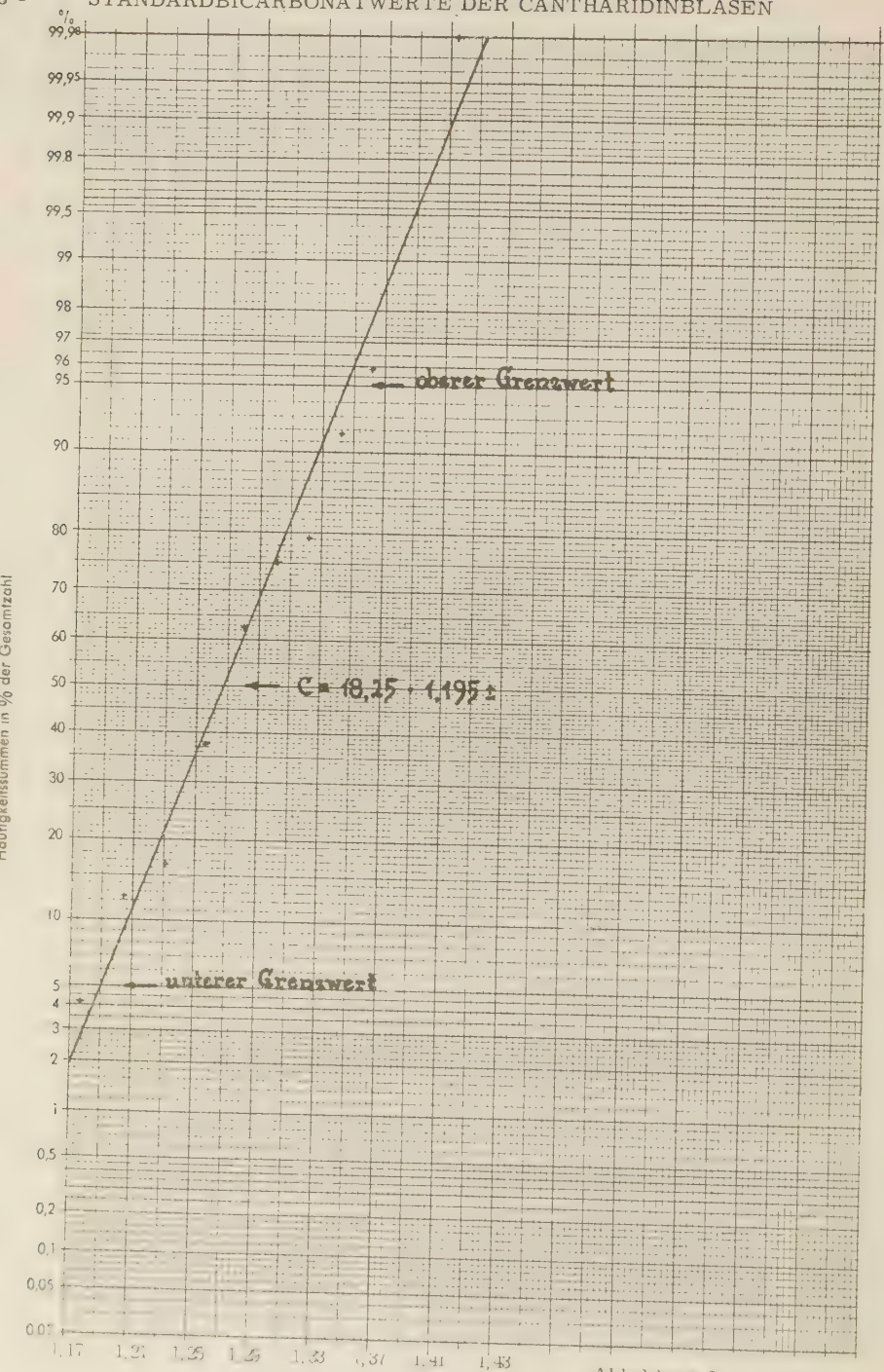


Abbildung 2

STANDARD-BICARBONATWERTE DER CANTHARIDINBLASEN



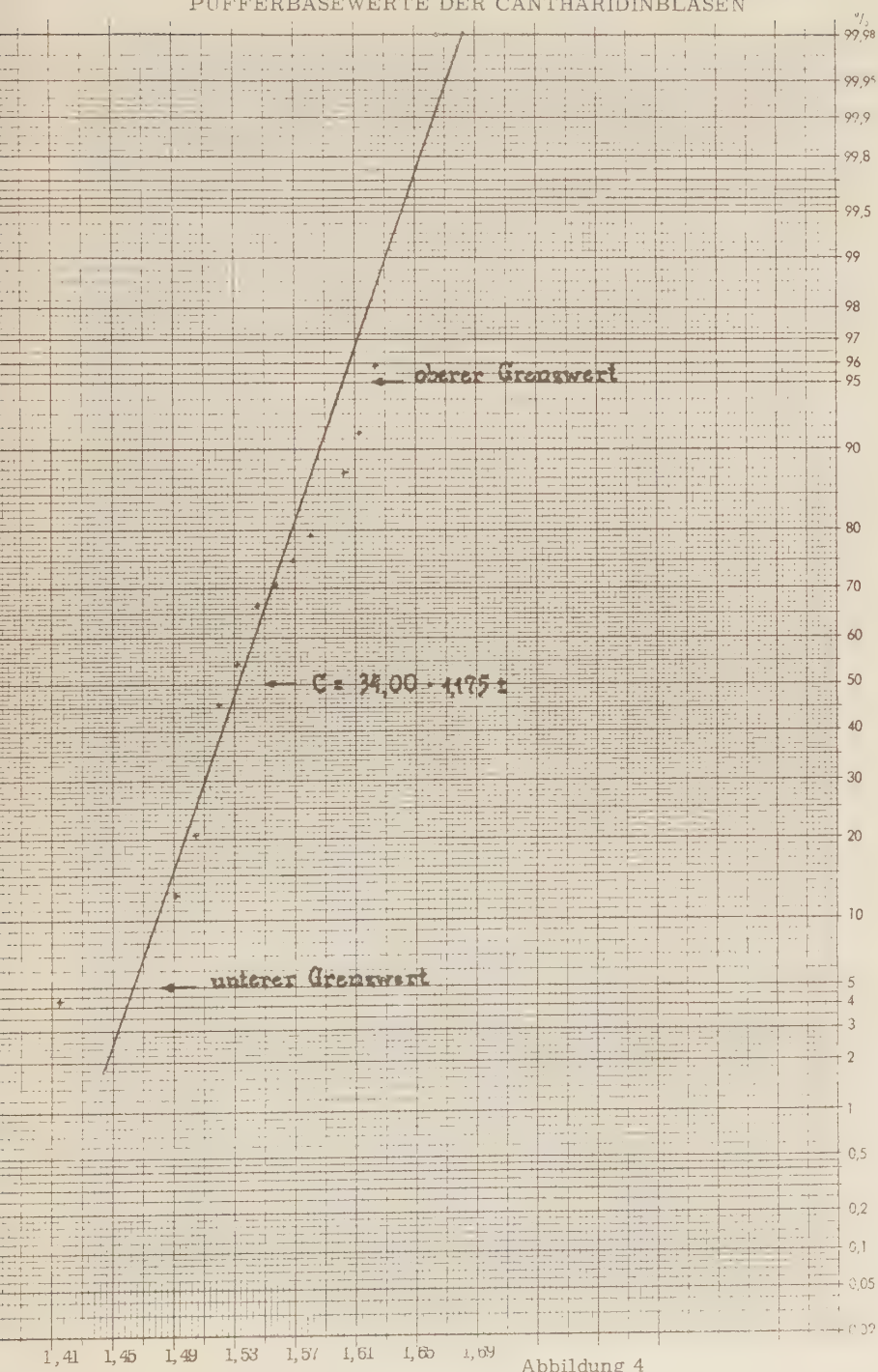


Abbildung 4

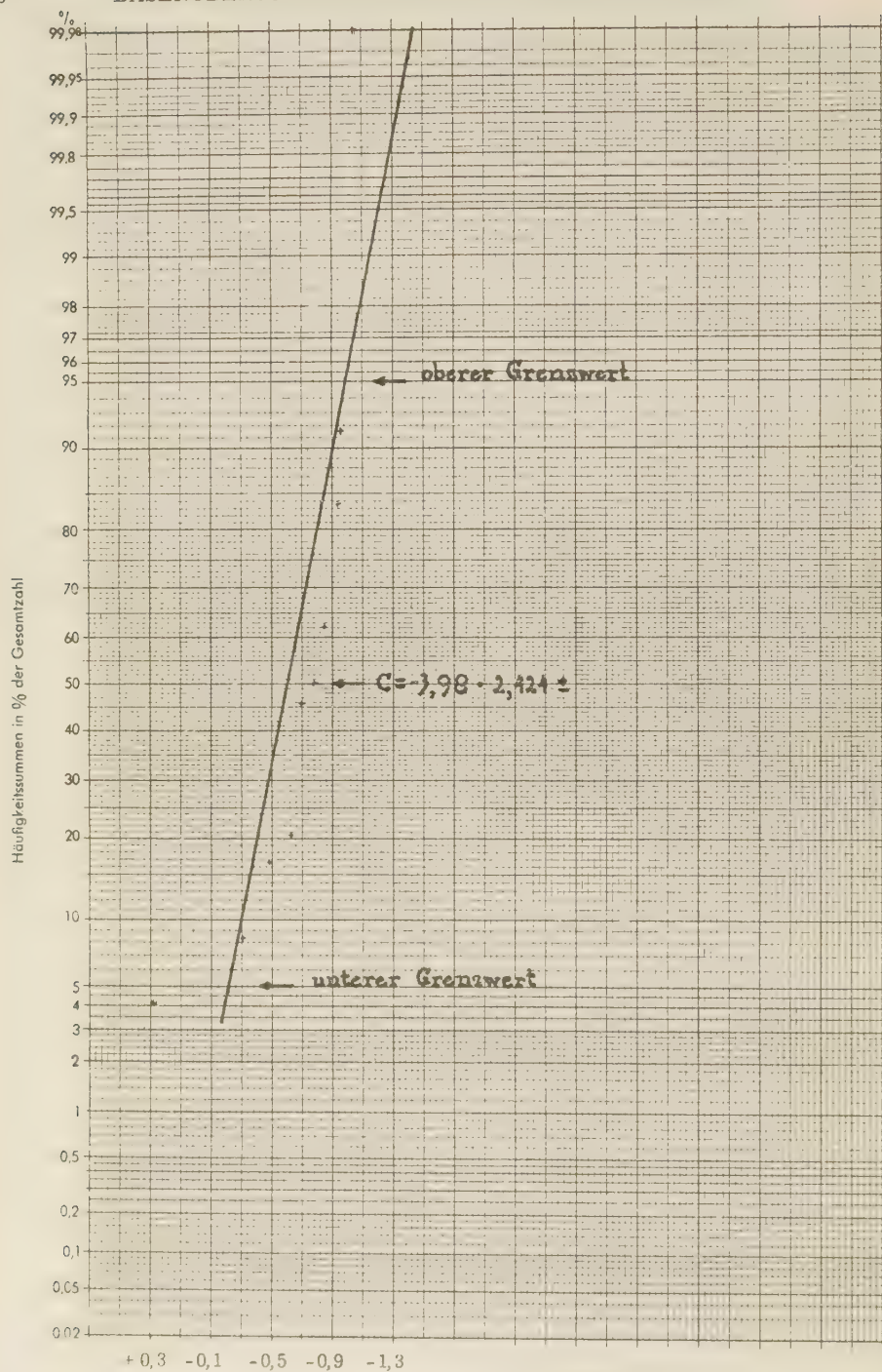


Abbildung 5

B. Spontane Blasen

Ab Fall 5 handelt es sich um spontane Blasen, die aus verschiedenen Blasenschüben stammen und nicht älter als zwanzig Stunden sind.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
1.	H.E. w	37J	Herpes zoster Bläschen i. Gesicht	7,063						
2.	B.F. m	40J	Malerekzem, Bläschen n. Testreaktion	7,205						
3.	F.K. w	71J	Erysi- pel, Varicosis, Stauungs- dermatose, Ulc. crur. Blase im Erysi- pel- bereich, Blaseninh. m. hämorrh. Note, Diab. mel. v. 180 mg%	6,859 (AM 8W)	79,50 (AM 3W)	13,20 (=)	26,80 (=)	-13,0 (=)	33,6 9,2 15,1 11,6 30,5	7,41
4.	N.N. m	25J	Brandblase n. Teerver- brennung	7,477 (AM 7W)	41,50 (AM 3W)	23,20 (=)	42,50 (=)	-0,80 (=)		

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
5.	S. L. w	76J	M. herpet. Duhring- Brocq Diab. mel. v. 180 mg%	7,019 (AM 7W)	50,10	13,05	25,60	-11,3		
6.	S. L. w	76J	"	6,953 (AM 6W)	60,50 (AM 2W)	12,50 (=)	26,30 (=)	-14,9 (=)		
7.	L. U. w	77J	M. herpet. Duhring- Brocq	7,155 (AM 2W)	49,10	17,20	29,50	-7,20		
8.	L. U. w	77J	"	7,304						
9.	L. U. w	77J	"	7,228 (AM 6W)	45,00 (AM 2W)	20,80 (=)	26,60 (=)	-2,70 (=)		
10.	L. U. w	77J	"	7,187 (AM 4W)	31,20	9,60	22,20	-12,9	36,0 8,5 11,6 16,9 27,0	
11.	L. U. w	77J	"	7,150 (AM 11W)	50,50 (AM 3W)	16,70 (=)	31,10 (=)	-8,30 (=)	34,7 8,7 11,6 17,0 28,0	
12.	L. U. w	77J	"	7,269 (AM 2W)	41,70	18,40	32,50	-6,30		

Nr.	Name	Alter	Diagnose	pH	pCO ₂	Stabi	PB	BÜ	Elph.	GE
13.	B. P. w	64J	M. herpet. Dühring- Brocq	7,139 (AM 27W)	61,20 (AM 8W)	19,40 (=)	34,40 (=)	-5,25 (=)	46,0 9,8 11,9 12,3 20,0	5,39
14.	B. P. w	64J	"	7,223 (AM 8W)	74,20 (AM 7W)	27,10 (=)	42,60 (=)	+3,20 (=)	49,4 8,6 12,3 12,4 17,3	5,45
15.	B. P. w	64J	"	7,134 (AM 25W)	58,80 (AM 6W)	21,65 (=)	31,50 (=)	-2,40 (=)		
16.	B. P. w	64J	"	7,179 (AM 19W)	50,90 (AM 6W)	18,20 (=)	32,50 (=)	-6,80 (=)	48,4 8,8 10,6 10,4 21,8	4,18
17.	B. K. w	64J	Epider- molysis bullosa	7,095					34,5 8,3 13,6 15,9 27,7	8,98
18.	B. K. w	64J	"	7,246 (AM 2W)						

C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Hautblasenflüssigkeit setzt sich offenbar aus zwei Komponenten zusammen. Der eine Anteil kommt aus der Haut, deren Zellen, Zellbestandteilen, Fermenten und deren Abbauprodukten sowie der interzellulären Gewebsflüssigkeit. Der andere Anteil, nach einem bestimmten Zeitpunkt wohl der weitaus größere, stammt aus dem Blute. Wenn wir für die Werte von $p\text{CO}_2$, Standardbicarbonat, Pufferbase und Basenüberschuß ein Nomogramm für Blut und Plasma verwendeten, so wollten wir feststellen, ob und inwieweit im Säure-Basen-Milieu Abweichungen der Hautblasenflüssigkeit gegenüber den normalen Kapillarblut- und Plasmawerten bestehen. Für weitere Versuche wäre es empfehlenswert, gleichzeitig auch die Blutwerte der entsprechenden Versuchspersonen und Patienten zu bestimmen, um noch bessere Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten. Bei unseren Patienten lagen, abgesehen von zwei Patientinnen mit Spontanblasen, keine Stoffwechselstörungen vor, die die aktuelle Blutreaktion hätten stärker verändern können. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, daß FRUNDER (29) in der Muskulatur von Tieren mit leichtem und mittelstarkem Alloxandibabetes gleiche pH-Werte erhielt wie bei nicht stoffwechselgestörten Tieren und nur bei sehr schwer geschädigten Tieren im Gewebe eine stärkere Acidose auftrat.

Nicht aufgeführt sind die Werte von sieben Patienten mit Cantharidinblasen, deren Flüssigkeit, durch äußere Umstände bedingt, erst vierundzwanzig Stunden nach Abnahme zur Messung gelangte. Bei diesen Fällen lagen also nicht mehr die gleichen Versuchsbedingungen vor. Obwohl die Glasröhrchen in der Zwischenzeit etwa sieben Stunden lang bei Raumtemperatur, den Rest der Zeit im Kühlschrank aufbewahrt wurden und Heparin-Fluorid enthielten, unterschieden sich die Meßergebnisse einiger dieser Blasen von denen der anderen Cantharidinblasen. Ihr pH-Wert war meist etwas saurer, auch Standardbicarbonat, Pufferbase und Basenüberschuß hatten sich verschoben und die $p\text{CO}_2$ -Werte lagen entweder an der oberen Grenze der anderen Ergebnisse

oder weit darüber.

Nicht berücksichtigt wurden auch die Werte einer Cantharidinblase bei einer Patientin, die sich wegen einer anaphylaktoiden Purpura mit verlängerter Blutungszeit in stationärer Behandlung befand; die Patientin hatte keinerlei Stoffwechselstörungen. Unter dem Cantharidinpflaster bildete sich bei ihr eine auffallend große, flüssigkeitsreiche Blase, die ausgesprochen acidotische Verhältnisse aufwies. FRUNDER (29) stellte in der Muskulatur von drei der zehn Versuchstiere, die durch Reinjektion von Pferdeserum sensibilisiert worden waren, saurere pH-Werte fest als bei gesunden Versuchstieren. Vielleicht lagen hier ähnliche Umstände vor.

Aus der Tabelle und der Normalverteilung der Ergebnisse der Cantharidinblasen bei gesunden Versuchspersonen und Patienten mit dermatologischen Erkrankungen geht wohl hervor, daß hier vergleichbare Verhältnisse vorlagen. Dagegen streuen die Ergebnisse von Spontanblasen viel stärker, obwohl wir uns bemühten, unter möglichst gleichen Voraussetzungen zu arbeiten. Es wurden nur solche Blasen untersucht, die höchstens seit zwanzig Stunden bestanden, so daß der zeitliche Einfluß für Vergleiche mit Cantharidinblasen weitgehend ausgeschaltet war. Für die Ergebnisse der Spontanblasen dürfte wohl, wie schon oben erwähnt, neben dem Allgemeinstatus und den Medikamenten, vor allem die Art der blasenbildenden Erkrankung entscheidend gewesen sein, etwa das Ausmaß des entzündlichen Infiltrates.

Die pH-Werte der Flüssigkeit von Cantharidin- und Spontanblasen waren im allgemeinen saurer als der Durchschnitts-pH-Wert des Blutes, was mit einem Teil der Ergebnisse in der Literatur übereinstimmt. Ein alkalisches Milieu war nur bei einer Patientin (Tabelle A, Nr. 18) zu finden, die sich wegen eines Pflasterzellcarcinoms in einem ziemlich desolaten Zustand befand und acht Tage nach der Bestimmung starb. Dann zeigte sich, wenn auch in einem geringen Ausmaß, ein alkalisches Milieu bei einer Patientin (Tabelle A, Nr. 26), die eine Carcinommetastase - wahrscheinlich stammte sie aus dem Dünndarm - im Nabel-

bereich hatte. Bei Spontanblasen waren alkalischere Verhältnisse nur in einer Blase zu finden, die von einer Teerverbrennung stammte und eine Stunde nach ihrer Entstehung gemessen wurde.

Cantharidin, gleichgültig ob es über eine Blockade oder Entkoppelung im Zellstoffwechsel oder über einen akantholytischen Faktor wirkt, führt zu einer Zell- und Gewebsschädigung, und eine ähnliche Schädigung liegt auch bei den Spontanblasen vor. Nach FRUNDER (29) führt jede Reizung oder Schädigung, gleich welcher Natur, zu einer Stoffwechselsteigerung und zu einem vermehrten Anfall saurer Stoffwechselprodukte, die ja auch vermehrt in der Blasenflüssigkeit zu finden sind. Diese Stoffwechselsteigerung dürfte wohl durch eine Fermententfesselung (92) bedingt sein. Das vermehrte Auftreten saurer Stoffe (fixer Säuren) führt zu einer Verschiebung des pH-Wertes zur sauren Seite hin. Ob allerdings der pH-Wert der Blasenflüssigkeit gegenüber dem Blut nur etwas absinkt oder während der Blasenbildung größere Verschiebungen erfährt, ist schwer zu sagen. Um hier genauere Einblicke zu erhalten, müßten Blasen zu bestimmten Zeitpunkten ihrer Entwicklung untersucht werden. Der Stoffwechsel kann in der Blase nur so lange ablaufen, bis die Vorratsstoffe erschöpft sind, wofür auch die Ergebnisse von STÜTTGEN und Mitarb. (93) sprechen, die nach einer gewissen Zeit einen Diffusionsstop zwischen Cantharidinblasen und Blut feststellten, sowie von KORTING und BREHM (48), die bei älteren Cantharidinblasen keineswegs immer einen höheren Brenztraubensäuregehalt fanden als bei jungen Blasen. FRUNDER (29) stellte bei seinen fortlaufenden pH-Messungen mit der Glaselektrode in der Muskulatur von Tieren fest, daß es zunächst in Abhängigkeit von der Stärke des Reizes zu einer mehr oder weniger großen "physiologischen Acidose" kommt, nach ein bis zwei Stunden aber der pH-Wert auf 7,3 ansteigt und hier meist für viele Stunden bestehen bleibt. Dann erst sinkt er langsam auf einen pH von 7,0 ab, was dann aber auf die Anwesenheit der Elektroden als Fremdkörperreiz zurückzuführen ist. Hatte er entzündliche Reize gesetzt, so trat, nachdem der pH-Wert zunächst abge-

sunken war, und sich dann auf 7,3 eingestellt hatte, nach einiger Zeit eine langsame Säuerung ein. Diese blieb bei verschiedenen Stufen länger bestehen, nahm bei stärkeren Entzündungen zu, während sie bei leichteren Entzündungen wieder verschwand. Den einzelnen pH-Werten entsprachen mikroskopisch bestimmte entzündliche Veränderungen.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit unseren gefundenen pH-Werten, wobei zu betonen ist, daß noch andere Faktoren, wie z.B. die Zeit einen Einfluß haben, so liegen bei den Cantharidinblasen, die ja nur geringe entzündliche Erscheinungen zeigen (60), die pH-Werte zwischen 7,2 und 7,3. Gleichzeitig ließen sich so die teilweise saureren pH-Werte einzelner Spontanblasen erklären.

Der pH-Wert der Blasenflüssigkeit ist neben den erwähnten fixen Säuren auch etwas von ihrem CO_2 -Gehalt abhängig. Das Kohlendioxyd in der Blase stammt aus zwei Quellen. Einmal kommt es aus der Glycolyse, dem Zitronensäurezyklus und den gelben Fermenten. Durch die Fermententfesselung fällt mehr CO_2 an, als es bei einem geregelten Stoffwechsel der Fall wäre. Sollte Cantharidin entkoppelnd auf die oxydative Phosphorylierung wirken, so ist mehr CO_2 zu erwarten als bei einer blockierenden Wirkung des Cantharidins. Die andere Quelle stellt das Bicarbonat dar, aus dem die fixen Säuren das CO_2 austreiben. Gleichzeitig bestehen aber auch zwei Möglichkeiten, daß ursprünglich vorhandenes CO_2 bei den Untersuchungen nicht erfaßt wurde. Einmal kann trotz der Vorsichtsmaßnahmen etwas CO_2 bei der Öffnung der Blasen abgeraucht sein. Aus diesem Grunde wurden die Blasen immer an ihrer Basis angeritzt, die Öffnung möglichst klein gehalten und die Glasröhrchen sofort in den Blasenraum eingeführt, aber trotzdem ist diese Fehlermöglichkeit nicht auszuschließen. Zum anderen ist CO_2 bekanntlich sehr diffusibel und könnte sich mit zunehmendem Spannungsgefälle in die Umgebung ausbreiten oder auch durch das Blasendach entweichen. So lassen sich wohl auch die Schwankungen der pCO_2 -Werte erklären. Gleichzeitig wäre aber auch daran zu denken, daß zum Zeitpunkt der Abnahme der Blasenflüssigkeit keine größeren Stoffwechsel-

umsetzungen mehr stattfanden oder daß - falls Cantharidin blockierend wirken sollte - von vorneherein weniger CO_2 anfällt als entsprechend der Fermententfesselung zu erwarten ist. Vergleichen wir jedoch die pCO_2 -Werte von Cantharidin- und Spontanblasen, so sind diese in den Spontanblasen allgemein höher. Das läßt wohl darauf schließen, daß hier eine größere Stoffwechselumsetzung stattgefunden hat oder daß das CO_2 aus diesen Blasenräumen schlechter entweichen konnte.

Dieser Verschiebung des pH-Wertes zur sauren Seite hin steht die Pufferkapazität der Zell- und Gewebsflüssigkeit, vor allem aber des Kapillarfiltrates gegenüber. Übereinstimmend mit den angeführten Autoren fanden auch wir die Alkalireserve - bei uns das Standardbicarbonat - in den Cantharidin- und Spontanblasen, verglichen mit den Plasmanormalwerten, vermindert. Es ließe sich zwar daran denken, daß weniger Bicarbonat aus den Blutgefäßen übergetreten ist als zu erwarten wäre, aber es liegt wohl näher anzunehmen, daß das Bicarbonat zur Abpufferung der anfallenden fixen Säuren herangezogen wurde und dann bei der Untersuchung nicht mehr erfaßt werden konnte.

Wie das Bicarbonat so war auch das Eiweiß, das andere große Puffersystem, entsprechend der angeführten Literatur, in der Blasenflüssigkeit allgemein vermindert. Ziehen wir nun die Pufferbase heran, die ja die Summe aller Pufferanionen darstellt, so zeigt sich deutlich, daß in der Blasenflüssigkeit von Cantharidin- und mehr noch von Spontanblasen gegenüber den normalen Plasmawerten ein Mangel an puffern- den Substanzen vorherrscht, was sich ja aus der Vermehrung der fixen Säuren erklären läßt.

Diese fixen Säuren werden mit dem Basenüberschuß direkt erfaßt. Verglichen mit den Plasmanormalwerten fanden wir - abgesehen von zwei Ausnahmen - Ergebnisse, die einen Überschuß an gebundenen Säuren anzeigten. Dies ist jedoch nicht überraschend, weil ja angesichts der geringeren Pufferkapazität der Flüssigkeit von Cantharidin- und Spontanblasen und dem gleichzeitig vermehrten Auftreten saurer Stoffwechselzwischenprodukte ein solches Ergebnis zu erwarten war.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Angesichts der enzymatischen Vorgänge bei der Blasenbildung in normaler und krankhaft veränderter Haut war es notwendig, mit physikalisch-chemischen Methoden die Flüssigkeit auf pH, Kohlendioxidpartialdruck, Standardbicarbonat, Pufferbase, Basenüberschuß und Eiweißzusammensetzung und -gehalt zu untersuchen. Als Grundlage zum Verständnis dieser biochemischen Vorgänge wurde zunächst ein Überblick über die sich bei der Blasenogenese abspielenden Prozesse und über die bisher in der Blasenflüssigkeit gefundenen Fermente und Stoffwechselprodukte, wie auch über die Wirkungsweise des Cantharidins gegeben. Der pH-Wert, der Kohlendioxidpartialdruck, das Standardbicarbonat, die Pufferbase und der Basenüberschuß wurden mit dem Astrup-Mikroapparat und den Nomogrammen von ANDERSEN und ENGEL (4), die Eiweißzusammensetzung und der Eiweißgehalt mittels Papierelektrophorese bestimmt. Da die Flüssigkeit der Hautblasen hauptsächlich aus den Kapillaren stammt, sollte durch Vergleich mit den normalen Serumwerten festgestellt werden, ob und inwieweit Unterschiede vorhanden sind.

1. Der pH-Wert der Blasenflüssigkeit war gegenüber den Serumnormalwerten zur sauren Seite hin verschoben. Das wird mit vermehrtem Auftreten saurer Stoffwechselprodukte erklärt. Die Flüssigkeit spontaner Blasen ist häufig saurer als die der Cantharidinblasen.
2. Die $p\text{CO}_2$ -Werte in den Blasen schwankten ziemlich, waren aber im allgemeinen nicht wesentlich erhöht. Das überraschte etwas, weil zu erwarten war, daß zumindest am Anfang der Blasenbildung durch die Aktivierung der Fermente eine deutliche Stoffwechselsteigerung stattfindet und gleichzeitig auch die anfallenden fixen Säuren CO_2 aus dem Bicarbonat austreiben. Diese Stoffwechselsteigerung kann nur solange stattfinden, bis die Vorräte erschöpft sind. CO_2 ist aber auch gut diffusibel und kann außerdem beim Öffnen der Blase entweichen sein. Spontane Blasen hatten meist höhere $p\text{CO}_2$ -Werte als Cantharidinblasen.

3. Das Standardbicarbonat war in den Cantharidin- und Spontanblasen, verglichen mit den Serumnormalwerten, vermindert. Diese Verminderung läßt sich dadurch erklären, daß Bicarbonat zur Abpufferung herangezogen wurde.
4. Das Eiweiß war insgesamt in den Blasenflüssigkeiten gegenüber dem Serum vermindert.
5. Die Werte der Pufferbase in der Blasenflüssigkeit lagen zumeist unter den Serumnormalwerten.
6. Die fast ausschließlich negativen Werte des Basenüberschusses zeigen einen Überschuß an fixen Säuren in der Blasenflüssigkeit an.

Herrn Professor Dr.med. G. Klingmüller möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit meinen ergebenen Dank aussprechen.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr.med. H. Röckl für die Übernahme des Korreferates aufrichtig danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, W. und
G.W. KORTING: Vergleichende Untersuchungen über freie Aminosäuren in Cantharidinblasen und Serum.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 196, 325-328 (1953)
2. ALLISON, J.H. and
F.R. BETTLEY: Investigations into cantharidin blisters raised on apparently normal skin in normal and abnormal subjects.
Brit.J.Derm. 70, 331-339 (1958)
3. ALLISON, J.H. and
D.H. WILLIAMSON: The abnormal cantharidin blister in atopy: an explanation of its production.
Brit.J.Derm. 72, 383-402 (1960)
4. ANDERSEN, O.S. und
K. ENGEL: Ein neues Säure/Base-Nomogramm. Ein verbessertes Verfahren zur Berechnung geeigneter Säure/Base-Daten des Blutes. Sonderdruck
5. ANDERSEN, O.S.,
K. ENGEL,
K. JØRGENSEN und
P. ASTRUP: Ein Mikroverfahren zur Bestimmung des pH, Kohlendioxyddruckes, Base-Überschusses und Standardbicarbonates im Kapillarblut. Sonderdruck
6. ARTOM, M.: Acidosi e dermopatie.
G.ital.Derm. 69, 786-792 (1928)
7. ASTRUP, P.,
K. JØRGENSEN,
O.S. ANDERSEN und
K. ENGEL: Der Säure-Base-Stoffwechsel. Eine neue Darstellung. Sonderdruck
8. BAGATELL, I. and
R.B. STOUGHTON: Vesication and acantholysis. In: The Epidermis. Ed. by Montagna, W. and Lobitz, W.C. Academic press (1964), New York and London
9. BARTELSHEIMER, H.: Ein neuer intravital geführter Nachweis der Hyaluronidasewirkung.
Klin. Wschr. 29, 485-486 (1951)
10. BELOFF, A.: The skin protease inhibitory factor of plasma.
Biochem.J. 40, 108-115 (1946)

11. BELOFF, A. and R.A.PETERS: Observations upon thermal burns: influence of moderate temperature burns upon a proteinase of skin.
J. Physiol. 103, 461-476 (1945)
12. BERTACCINI, G.: Nuove risorche sull' equilibrio acido-base e la riserva d' alkali nel sangue in alcune dermatopatie.
G. ital. Derm. 69, 793-802 (1928)
13. BORGHI, B.: Die Haut als Stoffwechselorgan der Aminosäuren. (Die oxydative Spaltung des Arginins).
Klin. Wschr. 18, 507-508 (1939)
14. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische Amino-peptidase-Darstellung in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom, spinocellulärem Karzinom, Molluscum sebaceum.
Derm. Wschr. 134, 1341-1349 (1956)
15. BRAUN-FALCO, O.: Zur Histotopographie der Amino-peptidase bei Pemphigus vulgaris (Gleichzeitig ein Beitrag zur Genese akantholytischer Blasenbildung).
Derm. Wschr. 135, 93-96 (1957)
16. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische Befunde bei "Pemphigus mit subepidermaler Blasenbildung", gleichzeitig ein Beitrag zur Pathogenese subepidermaler Blasenbildung.
Arch. klin. exp. Derm. 211, 213-220 (1960)
17. BRAUN-FALCO, O. und R.GMEINER: Über den Einfluß von Hyaluronidase und Heparin auf experimentell erzeugte Hautblasen.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 197, 42-50 (1953)
- 18a. BRAUN-FALCO, O. und K.SALFELD: Über das Verhalten der Leucin-Amino-peptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt: I. Mitteilung: Untersuchungen an Hautgesunden.
Arch. klin. exp. Derm. 204, 407-415 (1957)
- 18b. BRAUN-FALCO, O. und K.SALFELD: Über das Verhalten der Leucin-Amino-peptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt: II. Mitteilung: Untersuchungen an Patienten mit Psoriasis, Neuro-dermitis diffusa, Dermatitis, Ekzem und anderen Dermatosen.
Arch. klin. exp. Derm. 205, 103-11 (1957)

19. BURBACH, J.P.E.: Experiments on blister formation.
I. Experiments with proteolytic enzymes
and hyaluronidases.
Dermatologica 118, 379-391 (1959)
20. BURBACH, J.P.E.: Experiments on blister formation.
II. The contents of blisters.
Dermatologica 120, 345-361 (1960)
- 21a. BURBACH, J.P.E.: Experiments on blister formation.
III. Chemical induction of subepidermal
blisters.
Dermatologica 122, 120-136 (1961)
- 21b. BURBACH, J.P.E.: Experiments on blister formation.
IV. The action of cantharidin.
Dermatologica 123, 42-56 (1961)
22. COLLUMBINE, H. and
H.N. RYDON: A study of the formation, properties
and partial purification of leukotaxine.
Brit. J. Exper. Path. 27, 33-46 (1946)
zit. nach Rothman (78)
23. CORMIA, F.E.,
J.W. DOUGHERTY and
Sh. A. UNRAU: Proteolytic activity in dermatoses:
Preliminary observations on inflamma-
tion and pruritus.
J. invest. Derm. 28, 425-433 (1957)
24. DOUGHERTY, J.W.,
F.E. CORMIA and
Sh. A. UNRAU: Proteolytic activity in pemphigus.
II. Estimations in skin and blood.
Arch. Derm. (Chicago) 77, 281-284 (1958)
25. EPSTEIN, W.L. and
A.M. KLIGMAN: Some factors affecting the reaction of
allergic contact dermatitis.
J. invest. Derm. 33, 231-243 (1959)
26. FAN, J.: Epidermal separation with purified try-
psin.
J. invest. Derm. 30, 271 (1958)
27. FLARER, F.: Osservazioni sull' equilibrio acido-
basico in rapporto all' apparato cutaneo. -
La riserva alcalina.
G. ital. Derm. 69, 802-804 (1928)
28. FÖLDVARI, F. und
L. NEKAM, jr.: Die Rolle des Hyaluronsäure-Hyaluroni-
dase-Gleichgewichtes in der Pathogenese
einzelner bullöser Erkrankungen.
Arch. klin. exp. Derm. 203, 433-439 (1956)

29. FRUNDER, H.: Die Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe lebender Tiere nach Messung mit der Glaselektrode.
G. Fischer, Verlag, Jena (1951)
30. FRUTON, J.S.: On the proteolytic enzymes of animal tissue: V. Peptidases of skin, lung and serum.
J. Biol. Chem. 166, 721-738 (1946)
31. GÄNSSLEN, M.: Über die Durchlässigkeit der Haargefäße beim Menschen.
Münch. med. Wschr. 69, 263-264 (1922)
32. GÄNSSLEN, M.: Ergebnisse der Blasenmethode (über den Rest-Stickstoff im Blut und Gewebe beim lebenden Menschen) II. Mitteilung.
Münch. med. Wschr. 70, 1271-1273 (1923)
33. GÄNSSLEN, M.: Ergebnisse der Blasenmethode (über NaCl und Refraktion in Blut und Gewebe beim lebenden Menschen) III. Mitteilung.
Münch. med. Wschr. 71, 198-200 (1924)
34. GLEICHMANN, U.,
H. v. STUCKRAD und
M. ZINDLER: Intracellulärer Säurebasen- und Elektrolythaushalt. Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrocyten.
Z. ges. exp. Med. 139, 255-266 (1965)
35. GLICK, D. and
M. L. GRAIS: Concerning the alerged occurence of hyaluronidase in skin.
Arch. Biochem. 18, 511 (1948)
zit. nach Grais, M. L. J. invest. Derm. 13, 221-222 (1949)
36. GRAF, H.: Beitrag zur Frage des Säure-Basengleichgewichtes im Blut bei Psoriasis, Ekzem und anderen Dermatosen.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 158, 768-774 (1929)
37. HAENSCH, R.: Elektrophoretische Vergleichsuntersuchungen zwischen Serum und Blasenflüssigkeit bei bullösen Dermatosen.
Derm. Wschr. 132, 1327-1330 (1954)
38. HAHN, H.: Über Hautblasenbildung.
Dtsch. med. Wschr. 56, 353-356 (1930)

39. HERRMANN, W.P. und K.H.SCHULZ: Immunelektrophoretische Untersuchungen an Blasenflüssigkeiten. Arch.klin.exp.Derm. 214, 493-503 (1962)
40. HERZBERG, J.J.: Die Genese der Blasenbildung. Arch.klin.exp.Derm. 218, 583-602 (1964)
41. HERZBERG, J.J. und B.ROHDE: Über den Mechanismus der Blasenbildung. Dermatologica 118, 396-406 (1959)
42. HUNT, J.S. and A.S.MINOT: Hyaluronic acid-hyaluronidase enzym system in pemphigus. Arch.Derm.(Chicago) 59, 114-115 (1949)
43. JASINSKY, B., G.E.STIEFEL, H.MÄRKINSON und F.WUHRMANN: Über ein dem Lupus-Erythematodes-Phänomen ähnliches Zellbild im Cantharidinblaseninhalt und seine Beziehungen zu den -Globulinen. Klin. Wschr. 31, 252-256 (1953)
44. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
45. KLASCHKA, F.: Untersuchungen zur autolytischen und heterolytischen Aktivität der Proteasen normaler und pathologisch veränderter menschlicher Epidermis und Cutis. I. Normale Haut. Arch.klin.exp.Derm. 215, 137-150 (1962)
46. KLINGMÜLLER, G.: Über alkalische Phosphomonoesterase bei Hauttuberkulose, ihren Einfluß auf Tuberkelbacillen und ihre Aktivierung durch Vitamin D₂. Hautarzt 4, 357-363 (1953)
47. KLINGMÜLLER, G.: Über den histochemischen Nachweis von Fermenten. Arch.Derm.Syph. (Berlin) 206, 370-374 (1957)
48. KORTING, G.W. und G.BREHM: Studien über den Brenztraubensäuregehalt der Cantharidinblasenflüssigkeit. Arch.Derm.Syph. (Berlin) 199, 160-167 (1955)

49. KUTZIM, H.: Elektrophoretische Untersuchungen von Cantharidinblaseninhalte und Blutserum. Münch. med. Wschr. 93, 2603 (1951)
50. KUTZIM, H.: Seröse Entzündung und Cortison bei Hautkrankheiten. Derm. Wschr. 126, 1192-1194 (1952)
51. LANG, M.: Säurebasengleichgewichts-Untersuchungen I Ekzematosen. Therapeutische Folgerungen. Orv. Hetil. II, 665-669 (1930) zit. nach Zbl. Haut-Geschl. Kr. 36, 27 (1931)
52. LEINBROCK, A.: Veränderungen der elektrophoretischen Proteinspektren im Serum und in der Blasenflüssigkeit und Verhalten der Serumlabilitätsteste bei verschiedenen Pemphigusformen. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 192, 535-563 (1951)
53. LEINBROCK, A.: Dysproteinämien bei Dermatosen. Elektrophoretische Untersuchungen des Serums, ergänzt durch Serumlabilitätsteste. Hautarzt 3, 9-21 (1953)
54. LEONHARDI, G.: Stand der Fermentforschung auf dem Gebiete der Dermatologie. Arch. klin. exp. Derm. 211, 75-104 (1960)
55. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 14. Aufl. Walter de Gruyter & Co. Verl., Berlin (1961)
56. LUSTIG, R. und A. PERUTZ: Über ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration der normalen menschlichen Hautoberfläche. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 162, 129-134 (1930)
57. MARCHIONINI, A.: Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 158, 290-333 (1929)

58. MARCHIONINI, A.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose dyshidrotischer und dyshidrosiformer Bläschenerkrankungen der Hände und Füße.
Derm. Zschft. 58, 222-235 (1930)
59. MEINER, P.A.: Sulla riserva alcalinacutanea regionale.
G. ital. Derm. 69, 804 (1928)
60. MIESCHER, G.: Zur Frage der Spezifität der ekzematösen Hautreaktion.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 173, 119-154 (1936)
61. NICOLAU, St.G. and A. BADANOIU: Observations concerning the proteolytic activity and the antitryptic potency of the blood serums in some dermatoses.
Dermatologica 126, 76-94 (1963)
62. ORBANEJA, J.G. und A. ROBLEDO: Experimentelle Akantholyse. Versuche mit verschiedenen Agentien und morphologische Befunde.
Hautarzt 15, 654-657 (1964)
63. PASCHOUD, J.M., B. SCHMIDLI und W. KELLER: Über proteolytische Fermente der normalen menschlichen Haut.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 201, 484-494 (1955)
64. PERUTZ, A. und A.E. KLEIN: Zur Pathophysiologie akut entzündlicher Dermatosen. III. Mitteilung: Über die Gesetzmäßigkeit der verschiedenen Ionenverteilung zwischen Haut und Blut. Das Donnan'sche Membrangleichgewichtsgesetz.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 168, 161-172 (1933)
65. PEZOLD, F.A. und G. HINZ: Elektrophoretische Untersuchungen der Eiweißkörper im "Gewebssaft".
Klin. Wschr. 31, 600-602 (1953)
66. POLICARO, R.D.: Ricerche comparative sul contenuto in glucosio e acido lattico, sull' n_D e sul pH del sangue e del liquido di bolle in vari modi provocate.
Arch. di Fisiol. 32, 566-590 (1933)
zit. nach Zbl. Haut-Geschl. Kr. 47, 560-561 (1934)

67. PRAKKEN, J.R.: Zur Frage der sogenannten Kochsalzretention bei Hautkrankheiten. Acta derm. vener. 16, 156-177 (1935)
68. PRON, Ph. and R. BAER: J. invest. Derm. 16, 169 (1951)
zit. nach Földvari, F. und Nekam, L. jr. (28)
69. PROPPE, A.: Blutkalkbestimmung zur Überwachung der Vigantolbehandlung des Lupus vulgaris. Hautarzt 1, 114-120 (1950)
70. RAJKA, E.: Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Harnstoffblasenbildung. II. Mitteilung: Einfluß proteolytischer Enzyme auf die Ureablasebildung. Hautarzt 13, 352-358 (1962)
71. RAJKA, G. jr.: The effect of hydrocortisone on blisters produced by threshold concentrations of cantharidin, studies on the Guinea Pig. Dermatologica 117, 387-393 (1958)
72. REINBERG, A., J. BOURGEOISE-SPINASSE, M. HINCKY and E. SIDI: Metabolie studies in psoriasis, skin potassium and plasma potassium, chloride and alkaline values during clinical improvement. J. invest. Derm. 31, 231-235 (1958)
73. ROBERT, P. und E. STREHLER: Beitrag zur Ferment- und Pigmentpathologie der Haut. Der Diaminoxidasegehalt der Blasenflüssigkeit von bullösen Dermatosen und von künstlich erzeugten Blasen, besonders bei Pigmentanomalien (Vitiligo). Dermatologica 91, 1-27 (1945)
74. RÖCKL, H. und R. JAROSCHKA: Verhalten der Serumeiweißkörper bei Dermatosen. II. Teil: Klinik. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 196, 223-255 (1953)
75. RÖCKL, H., M. METZGER und H. W. SPIER: Zur Frage der dissoziierten Eiweißpermeabilität der Capillaren. Untersuchungen mit Hilfe des Landis-Tests in Kombination mit Serumeiweiß-Elektrophorese. Klin. Wschr. 32, 253-259 (1954)

76. RONY, H. R.,
G. J. SCHEFF,
D. M. COHEN and
W. R. RENNAGEL: Sulfhydryloxydase activity in skin homogenates.
J. invest. Derm. 30, 43-50 (1958)
77. ROTHBERG, S. and
E. J. SCOTT van: Evaluation of arginase activity in normal epidermal tissue and pathological stratum corneum.
J. invest. Derm. 31, 263-268 (1958)
78. ROTHMAN, St.: Physiology and biochemistry of the skin.
The University of Chicago Press (1954)
79. ROTHMAN, St.: The role of enzymes in dermatology. Clinical implications of skin enzyme systems.
Arch. Derm. (Chicago) 76, 277-281 (1957)
80. SCHELLER, R.: Über den Milchsäuregehalt pathologischer Ergüsse.
Münch. med. Wschr. 73, 1879-1881 (1926)
81. SCHULZE, W.: Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die perkutane Resorption.
Ärztl. Forsch. 16, 495-502 (1962)
82. SHELLEY, W. B.,
S. B. COHEN and
G. B. KOELLE: Histochemical demonstration of monoamino oxydase in human skin.
J. invest. Derm. 24, 561-565 (1955)
83. STEIGLEDER, G. K.: Allgemeine Pathologie der Haut,
In: Dermatologie und Venerologie, hrsgb. von Gottron und Schönfelder Bd. I/1
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
84. STEIGLEDER, G. K. und
O. GANS-COMANO: Pathologische Reaktionen in der Epidermis.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk I/2,
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York (1964)
85. STEIGLEDER, G. K.,
R. KUDICKE und
Y. KAMEI: Die Lokalisation der Aminopeptidasenaktivität in normaler Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 215, 307-325 (1962)
86. STOUGHTON, R. B.: Disruption of epithelial cells by heat and specific chemical agents.
J. invest. Derm. 27, 395-404 (1956)

87. STOUGHTON, R.B.: Mechanisms of blister formation.
Arch.Derm. (Chicago) 76, 584-590 (1957)
88. STOUGHTON, R.B. and F.BAGATELL: The nature of cantharidin acantholysis.
J.invest.Derm. 33, 287-292 (1959)
89. STOUGHTON, R.B. and N.NOWAK: Disruption of tonofibrils and intercellular bridges by disulfide-splitting agents.
J.invest.Derm. 26, 127-136 (1956)
90. STÜTTGEN, G.: Zur Histogenese von Hautblasen beim Menschen in vergleichender Betrachtungsweise bei Dermatosen und im Experiment.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 198, 75-88 (1954)
- 91a.STÜTTGEN, G.: Zum Mechanismus der Blasenbildung an der menschlichen Haut.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 200, 475-479 (1955)
- 91b.STÜTTGEN, G.: Zur Atmung und Glykolyse der normalen und krankhaft veränderten Haut.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 201, 507-520 (1955)
92. STÜTTGEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der menschlichen Haut.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1965)
93. STÜTTGEN, G. und S.GRANMAYEH: Untersuchungen über die Hautblasen-Permeabilität anhand der Sulfonamidverteilung in Plasma und Blasenflüssigkeit. Eine Studie mit Langzeit-Sulfonamiden und Cantharidinblasen.
Arch.klin.exp.Derm. 212, 133-139 (1961)
94. STÜTTGEN, G., N.HOFMANN und W.SIMMICH: Die Proteolyse normaler und pathologisch veränderter Haut durch Endopeptidasen.
Arch.klin.exp.Derm. 205, 381-388 (1957)
95. STÜTTGEN, G. und H.WÜST: Die Blasenbildung in den Hautschichten in fermentchemischer Sicht.
Arch.klin.exp.Derm. 206, 403-407 (1957)

96. STÜTTGEN, G.,
H. WÜST und
K. ORFANOS: Zur Beeinflussung der Endopeptidasen
menschlicher Haut durch Serum und seine
Fraktionen.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 204-213 (1959)
97. STÜTTGEN, G. und
S. ZULIMAN: zit. nach Stüttgen (92)
98. SWEITZER, S.E. and
H.E. MICHELSON: Acidosis in skin diseases.
Arch.Derm. (Chicago) 2, 61-66 (1920)
99. TELLER, H.: Zur Frage des Penicillinspiegels im
Gewebe.
Derm.Wschr. 121, 537-540 (1950)
100. TENDIO, F.: L'Hydrocortisone en application locale.
Dermatologica 110, 211-214 (1955)
101. THOMAS, E.,
W. ARNOLD und
K. KLEIN: Blaseninhaltstoffe bei angeborener
Syphilis.
Münch.med.Wschr. 69, 1178-1180 (1922)
102. URBACH, E.: Zur passiven Übertragung der Über-
empfindlichkeit und zur Desensibilisierung
allergischer Hautkrankheiten.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 154, 550-554
(1928)
103. URBACH, E.: Über den prinzipiellen Unterschied in der
chemischen Zusammensetzung von Haut-
blaseninhalte und intravital entnommenem
Hautgewebe.
Klin.Wschr. 18, 2094-2096 (1929)
104. VAMOS, L.,
F. VERTES und
St. RACZ: Zum Mechanismus der Blasenbildung.
Dermatologica 99, 378-384 (1949)
105. VERTES, B. und
J. MASSZI: Neuere Daten zum Mechanismus der
Blasenbildung.
Arch.klin.exp.Derm. 215, 261-265 (1962)
106. WEAKLEY, D.R. and
J.M. EINBINDER: Observations on the biochemical genesis
of acantholysis.
Arch.Derm. (Chicago) 84, 459-466 (1961)
- 107a. WEAKLEY, D.R. and
J.M. EINBINDER: The mechanism of cantharidin acantholysis.
J.invest.Derm. 39, 39-45 (1962)

- 107b. WEAKLEY, D.R. and
J.M. EINBINDER: Enzymes, acantholysis and pemphigus.
Arch.Derm. (Chicago) 85, 190-194 (1962)
- 108a. WEBER, G.: Über das Verhalten der Glutaminsäure-
Oxalessigsäure-Transaminase im Blut-
serum und der Cantharidinblasenflüssig-
keit bei Dermatosen.
Derm.Wschr. 137, 257-261 (1958)
- 108b. WEBER, G.: Über das Verhalten der Aldolase-Aktivi-
tät im Blutserum und der Hautblasen-
flüssigkeit bei Dermatosen.
Derm.Wschr. 138, 737-740 (1958)
- 109a. WEBER, G. und
H. THEISEN: Zur Frage des Verhaltens der Glutamin-
säure-Brenztraubensäure-Transaminase
im Blut- und Hautblasenserum bei Ekze-
men und bullösen Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 93-97 (1959)
- 109b. WEBER, G. und
H. THEISEN: Zum Nachweis enzymatischer Mechanis-
men in menschlicher Epidermis am Mo-
dell der subepidermalen Blasen.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 459-469 (1959)
110. WEBER, G. und
I. WILDNER: Über die Milchsäuredehydrogenase-Akti-
vität im Blut und der Hautblasenflüssig-
keit bei Dermatosen.
Derm.Wschr. 138, 767-771 (1958)
111. WELLS, G.C. and
C. BABCOCK: Epidermal protease.
J.invest.Derm. 21, 459-463 (1953)
112. WILGRAM, G.F.,
J.B. CAULFIELD und
W.F. LEVER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen
bei Hauterkrankungen mit Akantholyse
(Pemphigus vulgaris, Pemphigus familia-
ris benignus, M. Darier).
Derm.Wschr. 147, 281-293 (1958)
113. WUHRMANN, F.: Einige aktuelle klinische Probleme über
die Serumglobuline.
Schweiz.med.Wschr. 38, 937-940 (1952)
114. WÜNSCHE, H.W.: Das Eiweiß in der Cantharidinblase und
bei Lungentuberkulosen.
Klin.Wschr. 31, 170-173 (1953)
115. ZAMECNIK, P.C.,
M.L. STEPHENSON and
O. COPE: Peptidase activity of lymph and serum
after burns.
J.Biol.Chem. 158, 135-144 (1945)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 27.1.1937 in Wigstadtl, Kreis Troppau, Sudetenland, als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Franz Beyer und seiner Gattin Erika, geb. Klimitschek, geboren. Die Kindheit verbrachte ich im Hause meiner Eltern. Im September 1943 trat ich in die Volksschule zu Wigstadtl ein, die im Oktober 1944 wegen der heranrückenden Ostfront geschlossen wurde. Nach der Vertreibung 1945 besuchte ich zunächst die Volksschule in Ergoldsbach, Kreis Mallersdorf, und anschließend bis Juli 1947 in Legau, Kreis Memmingen. Ich bestand dann die Aufnahmeprüfung in das Humanistische Progymnasium in Ottobeuren, Kreis Memmingen, wechselte dann an den humanistischen Zweig der Oberrealschule mit Gymnasium in Memmingen über, wo ich im Juli 1957 das Abitur bestand.

Im November des gleichen Jahres schrieb ich mich an der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg ein. Im Oktober 1958 bestand ich die naturwissenschaftliche und im Oktober 1960 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1961 studierte ich an der Karls-Universität in Wien, kehrte anschließend an die Bayerische Julius-Maximilians-Universität nach Würzburg zurück und bestand im Sommersemester 1964 die ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich an der Universitäts-Hautklinik Würzburg und bin zur Zeit an der Universitäts-Nervenklinik tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel verwendet habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Heinrich Beyer

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK

G U G E L

87 Würzburg, Burkarderstr. 9

Tel. 599 791 (54955)

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L

87 Würzburg, Burkarderstr. 9

Tel. 599 791 (54955)